



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE POSTGRADO

ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

TITULO:

**MORTALIDAD ASOCIADA AL BALANCE HÍDRICO POSITIVO DEBIDO
A LA REANIMACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS Y/O CHOQUE
SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
LUIS VERNAZA DURANTE EL PERÍODO ABRIL 2017–OCTUBRE 2018**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO
PREVIO A OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA**

NOMBRE DE LOS ESPECIALISTAS:

MD. JOSÉ LUIS ABRIGO ROBLES

MD. CHRISTIAN ROBERTO PAZMIÑO DUEÑAS

NOMBRE DEL TUTOR:

DR. CARLOS PAREDES CHANG

SAMBORONDON, ENERO DEL 2019



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE POSTGRADO
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

CERTIFICACION DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR(A) DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA DE LA FACULTAD DE POSTGRADOS DE LA UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO.

CERTIFICO QUE: HE DIRIGIDO EL TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADA POR LOS MÉDICOS JOSÉ LUIS ABRIGO ROBLES CON C.I. No. 0925716847 Y CHRISTIAN ROBERTO PAZMIÑO DUEÑAS CON C.I. No. 0704156355 CUYO TEMA ES “MORTALIDAD ASOCIADA AL BALANCE HIDRICO POSITIVO DEBIDO A LA REANIMACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS Y/O CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DURANTE EL PERÍODO ABRIL 2017 – OCTUBRE 2018”.

REVISADO Y CORREGIDO. SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD A FIN DE QUE SEA SOMETIDO A LA EVALUACIÓN POR PARTE DEL TRIBUNAL CALIFICADOR QUE SE DESIGNE.

EN LA CIUDAD DE GUAYAQUIL A LOS 15 DÍAS DEL MES DE FEBRERO DEL 2019.

.....
**DR. CARLOS PAREDES CHANG
C.I. 0909093775
TUTOR**

DEDICATORIA

A mi esposa Vianca e hijo Guillermito,
por su comprensión, tiempo y ayuda.

A mis padres y hermanos por su
constante apoyo incondicional.

José Luis Abrigo R.

A Ross por su apoyo, paciencia y amor infinito; y
aunque toda esta travesía no fue fácil, siempre
estuviste allí para alentarme a seguir.

A mi madre, hermanos y sobrinos que son sustento
de mi diario vivir y que supieron aceptar y entender
los momentos que no pude compartir junto a ellos.

Christian Pazmiño D.

AGRADECIMIENTO

A nuestros familiares por la tolerancia en los momentos de ausencia y ser nuestro bálsamo en los períodos de cansancio y desmayo.

A nuestros compañeros con los cuales formamos un lazo de hermandad de promoción y en especial a **Tatiana** por convertirse en nuestra amiga fraterna y que nos ha mostrado su integridad en todo instante y circunstancia.

Al personal general del Servicio de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza, porque cada uno a su manera dio forma a los profesionales en que ahora nos convertimos.

Un especial agradecimiento a nuestro tutor y mentor de este proyecto Dr. Carlos Paredes Chang, a quien por su ayuda, consejos y guía estamos culminando esta etapa de nuestras vidas.

José Luis Abrigo R.

Christian R. Pazmiño D.

AUTORIZACIÓN DE AUTORÍA INTELECTUAL

Yo, José Luis Abrigo Robles con C.I. 0925716847 y Christian Roberto Pazmiño Dueñas con C.I. 0704156355 en calidad de autores del presente trabajo de investigación: **“Mortalidad asociada al balance hídrico positivo debido a la reanimación en pacientes con sepsis y/o choque séptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza durante el período Abril 2017 – Octubre 2018”**, autorizamos a la Universidad de Especialidades Espiritu Santo a hacer uso de todos los contenidos que nos pertenecen o parte de los que contiene ésta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autores nos corresponden con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a nuestro favor, de conformidad a lo establecido en los artículos 5, 6, 8, 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.

También autorizamos a la Universidad de Especialidades Espiritu Santo a realizar la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Guayaquil, febrero 2019

LOS AUTORES

José Luis Abrigo Robles
C.I. 0925716847

Christian Pazmiño Dueñas
C.I. 0704156355

**MORTALIDAD ASOCIADA AL BALANCE HÍDRICO POSITIVO DEBIDO
A LA REANIMACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS Y/O CHOQUE
SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
LUIS VERNAZA DURANTE EL PERÍODO ABRIL 2017–OCTUBRE 2018**

**Md. José Luis Abrigo Robles¹
Md. Christian Roberto Pazmiño Dueñas¹
Dr. Carlos Augusto Paredes Chang²**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La fluidoterapia es una de las piedras angulares en el manejo de pacientes con Sepsis/Choque séptico; dicha intervención no se encuentra exenta de riesgos. Numerosos estudios demostraron la asociación del balance hídrico positivo y aumento en la mortalidad, mayor duración de días en ventilación mecánica y estancia hospitalaria en individuos sépticos.

OBJETIVO. Determinar la mortalidad asociada al balance hídrico positivo en pacientes sépticos internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

POBLACIÓN. El universo estuvo constituido por 90 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión hospitalizados en la unidad de cuidados críticos del Hospital Luis Vernaza durante Abril 2017 – Octubre 2018.

MÉTODO. Estudio analítico, retrospectivo y observacional. La información se obtuvo de la historia clínica de dicha institución. La administración de líquidos fue calculada en base a líquidos recibidos y registrados. Se realizó análisis univariado, pruebas de probabilidades, significancia estadística por Chi cuadrado para variables cualitativas, T-Student para variables cualitativas y cuantitativas y correlación de Pearson para cuantitativas.

RESULTADOS. De 90 pacientes fallecieron 34 (37.8%), cuyo balance hídrico en 72 horas fue positivo de 6476.3mL vs 3096.9mL sobrevivientes; IC 95% 2054.24-4704.43; $p < 0.01$. El balance hídrico positivo acumulado tiene una relación directa con un mayor tiempo de ventilación mecánica ($p < 0.01$) y estancia en UCI ($p = 0.005$).

CONCLUSIONES. El balance hídrico positivo durante la reanimación con pacientes sépticos demostró un incremento en mortalidad de forma independiente y complicaciones, tales como injuria renal, además de incremento en la duración de ventilación mecánica y estancia hospitalaria.

Palabras claves: Sepsis, choque séptico, balance hídrico positivo, mortalidad, UCI.

1. Médico Residente Posgrado de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza de la Ciudad de Guayaquil – Ecuador
2. Médico Especialista en Medicina Crítica, Coordinador de Cuidados Críticos de Pensionado Sotomayor del Hospital Luis Vernaza.

**MORTALITY ASSOCIATED WITH POSITIVE FLUID BALANCE DUE TO
RESUSCITATION IN PATIENTS WITH SEPSIS/SEPTIC SHOCK IN THE
INTENSIVE CARE UNIT OF LUIS VERNAZA HOSPITAL BETWEEN
APRIL 2017 TO OCTOBER 2018**

Md. José Luis Abrigo Robles ¹
Md. Christian Roberto Pazmiño Dueñas ¹
Dr. Carlos Augusto Paredes Chang ²

ABSTRACT

INTRODUCTION. Fluid therapy is one of the cornerstones in the management of patients with sepsis / septic shock; such intervention is not free of risks. Numerous studies demonstrated the association of positive fluid balance and increase in mortality, longer duration of days in mechanical ventilation and hospital stay in septic individuals.

OBJECTIVE. To determine the mortality associated with the positive fluid balance in septic patients hospitalized in the intensive care unit of the Luis Vernaza Hospital.

POPULATION. The universe consisted of 90 patients who met the inclusion and exclusion criteria hospitalized in the critical care unit of the Luis Vernaza Hospital during April 2017 - October 2018.

METHOD. Analytical, retrospective and observational study. The information was obtained from electronic medical record. Fluid administration was calculated based on the amount of fluids administered and recorded. A univariate analysis, probability tests, statistical significance tests were obtained by Chi Square for qualitative variables, by Student's T for qualitative and quantitative variables and Pearson's correlation test for quantitative variables.

RESULTS. Of 90 patients 34 died (37.8%), their fluid balance at 72 hours was positive in the deceased, 6476.3mL vs 3096.9mL in survivors, 95% CI 2054.24 - 4704.43; $p < 0.01$. The cumulative positive fluid balance has a direct relationship with a longer time of mechanical ventilation ($p < 0.01$) and stay in the ICU ($p = 0.005$).

CONCLUSION. The positive fluid balance during resuscitation with septic patients demonstrated an increase in mortality independently and complications, such as renal injury, as well as an increase in the duration of mechanical ventilation and hospital stay.

Keywords: Sepsis, septic shock, positive fluid balance, mortality, ICU.

1. Resident Medical Doctor of Critical Care Medicine at Luis Vernaza Hospital of Guayaquil – Ecuador
2. Specialist in Critical Care Medicine, Critical Care Chief of Pensionado Sotomayor of Luis Vernaza Hospital.

INDICE DE CONTENIDOS

CERTIFICACION DEL TUTOR.....	i
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
AUTORIZACIÓN DE AUTORÍA INTELECTUAL	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT	vii
INDICE DE CONTENIDOS	ix
INDICE DE FIGURAS.....	xi
INDICE DE TABLAS.....	xiii
CAPÍTULO 1.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANTECEDENTES	1
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.3. JUSTIFICACIÓN	5
CAPITULO 2.....	7
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO GENERAL:.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	7
CAPÍTULO 3.....	8
3. MARCO TEÓRICO.....	8
CAPÍTULO 4.....	38
4. DISEÑO METODOLÓGICO.....	38
4.1. TIPO DE ESTUDIO	38
4.2. POBLACIÓN Y UNIVERSO	38
4.3. RECOLECCIÓN Y TABULACIÓN DE DATOS.....	39
4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
4.5. PROCEDIMIENTO PARA LA EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.	41

CAPÍTULO 6.....	60
6. DISCUSIÓN.....	60
CAPÍTULO 7.....	67
7. CONCLUSIONES.....	67
CAPÍTULO 8.....	69
8. RECOMENDACIONES.....	69
9. BIBLIOGRAFIA.....	71
10. ANEXOS.....	80

INDICE DE FIGURAS

FIGURE 1 ALGORITMO CLÁSICO DE TERAPIA TEMPRANA GUIADA POR METAS PARA LA SEPSIS.....	17
FIGURE 2. MONITOREO HEMODINÁMICO Y SUS ALTERNATIVAS, DEPENDIENDO DEL ESTADO DEL PACIENTE SÉPTICO.....	27
FIGURE 3. LAS DIFERENTES FASES DE LOS FLUIDOS DURANTE EL CHOQUE.....	33
FIGURE 4 POTENCIALES CONSECUENCIAS DE LA SOBRECARGA HÍDRICA SOBRE LA FUNCIÓN ORGÁNICA FINAL.	35
FIGURE 5 DIAGRAMA DE FLUJO QUE DEMUESTRA EL TAMIZAJE Y LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN PARA EL ESTUDIO.....	42
FIGURE 6 DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LAS PRINCIPALES COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON SEPSIS O CHOQUE SÉPTICO.....	44
FIGURE 7. DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN UCI SEGÚN EL BALANCE HÍDRICO ACUMULADO EN LAS 24 HORAS.	46
FIGURE 8 RELACIÓN DE LA MORTALIDAD EN UCI CON EL BALANCE HÍDRICO POSITIVO DE 24 HORAS.....	46
FIGURE 9 DISTRIBUCIÓN DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS, DE ACUERDO AL BALANCE HÍDRICO DE 24 HORAS. DER.	47
FIGURE 10 DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN UCI DE ACUERDO AL BALANCE HÍDRICO POSITIVO A LAS 72 HORAS.....	48
FIGURE 11 DISTRIBUCIÓN DEL BALANCE HÍDRICO ACUMULADO A LAS 72 HORAS EN RELACIÓN A LA MORTALIDAD EN UCI.	49
FIGURE 12 DISTRIBUCIÓN DE MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS DE ACUERDO AL BALANCE HÍDRICO DE 72 HORAS.....	49
FIGURE 13 DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LOS DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA Y BALANCE HÍDRICO DE 72 HORAS.....	50
FIGURE 14 DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE LOS DÍAS EN UCI Y EL BALANCE HÍDRICO DE 72 HORAS.....	51

FIGURE 15	PORCENTAJE DE PACIENTES DE ACUERDO AL BOLO INICIAL DE FLUIDOS.....	52
FIGURE 16	DISTRIBUCIÓN DE LOS BOLOS INICIALES DE REANIMACIÓN HÍDRICA DE ACUERDO A LA TENSIÓN ARTERIAL MEDIA.....	52
FIGURE 17	DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE VASOPRESORES USADOS EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.....	53
FIGURE 18	DISTRIBUCIÓN E DEL NÚMERO DE VASOPRESORES USADOS SEGÚN EL BOLO DE REANIMACIÓN HÍDRICA INICIAL.	53
FIGURE 19	DISTRIBUCIÓN DEL USO DE INOTRÓPICOS Y DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS.....	54
FIGURE 20	IZQ. DISTRIBUCIÓN S DEL USO DE ANTIBIÓTICOS DURANTE LA PRIMERA HORA Y SEGÚN LA CONDICIÓN DE EGRESO DEL PACIENTE.....	54
FIGURE 21	DISTRIBUCIÓN DE LOS BALANCES HÍDRICOS ACUMULADOS EN 72 HORAS EN RELACIÓN AL TIEMPO DE ANTIBIÓTICO RECIBIDO Y LA CONDICIÓN DE EGRESO.....	55
FIGURE 22	RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE FALLA RENAL Y EL BALANCE NETO DE 72 HORAS.	56
FIGURE 23	RELACIÓN ENTRE LOS PACIENTES CON FALLA RENAL Y USO DE HEMODIÁLISIS Y EL BALANCE NETO DE 72 HORAS.....	57
FIGURE 24	RELACIÓN ENTRE EL BALANCE HÍDRICO DE 72 HORAS Y LA PRESENCIA DE DISFUNCIÓN CARDIACA.	57
FIGURE 25	ALGROTMO DE MANEJO Y MONITOREO DE LA REANIMACIÓN HÍDRICA INICIAL DEL PACIENTE SEPTICO.....	59

INDICE DE TABLAS

TABLA 1	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	43
TABLA 2	RESULTADOS PRINCIPALES DE LOS 2 GRUPOS DE PACIENTES SÉPTICOS	44
TABLA 3	ODDS RATIOS PARA MORTALIDAD EN UCI Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL CUARTIL DE BALANCE HÍDRICO A LAS 24 HORAS.....	45
TABLA 4	ODDS RATIOS PARA MORTALIDAD EN UCI Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL BALANCE HÍDRICO ACUMULADO A LAS 24 HORAS.	45
TABLA 5	ODDS RATIOS PARA MORTALIDAD EN UCI Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL CUARTIL DE BALANCE HÍDRICO EN 72 HORAS.....	47
TABLA 6	ODDS RATIOS PARA MORTALIDAD EN UCI Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL BALANCE HÍDRICO ACUMULADO EN 72 HORAS	48

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

El último consenso de actualización de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del 2016, definió Sepsis como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta sistémica desregulada del huésped a la infección. (1) Dicho trastorno orgánico puede ser evaluado por diferentes scores, siendo uno de los más validados el SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) en el cual un valor superior a 2 determina disfunción orgánica. Por otro lado, se define Choque Séptico como un subconjunto de la sepsis que incluyen trastornos cardiovasculares (hipotensión) y celulares/metabólicos (aumento de lactato) asociado con un mayor riesgo de mortalidad. (1)

Con el primer consenso de sepsis (1992) se revolucionó el manejo inicial, llegando Rivers en 2001 a determinar cómo primordial, la identificación temprana de los pacientes con alto riesgo y una temprana optimización de parámetros hemodinámicos que guíen la reanimación inicial (2). Esta estrategia indica que en un el lapso de 6 horas deben alcanzarse los siguientes objetivos: Presión venosa central de 8-12 mm Hg, presión arterial media de 65-90 mm Hg, gasto urinario >0.5ml/kg/h y saturación venosa central de 70% o más (3). Después de pruebas de validez, confiabilidad y viabilidad en diferentes entornos de atención médica por más de una década, la terapia temprana guiada por metas se convirtió en parte fundamental de los componentes de la reanimación inicial recomendado en las guías clínicas de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (2,4).

La reanimación temprana y agresiva con fluidos y soporte vasopresor logra tener un efecto significativo en mejores resultados con los pacientes. El principal objetivo del tratamiento inicial con fluidos es alcanzar un estado de volemia aceptable; para guiar adecuadamente la reanimación se establecen como parámetros objetivos la presión arterial media, la saturación venosa central (SVcO₂) y el lactato, que constituyen una representación del estado de perfusión adecuada de los órganos. Por lo antes mencionado no causa sorpresa que, en la población de pacientes sépticos un hallazgo común es un balance hídrico positivo muy importante. Numerosos estudios han demostrado que un balance positivo, es perjudicial en el paciente crítico y puede deteriorar la función respiratoria, así como la función cardíaca (5,6). Además, se conoce la asociación entre el aumento de mortalidad y los pacientes con lesión renal aguda con balance hídrico positivo (7). Boyd en el 2011, encontró en un estudio retrospectivo del uso de fluidos intravenosos durante los primeros 4 días de manejo crítico, que un balance hídrico positivo tanto a las 12 horas como a los 4 días se correlacionó significativamente con el aumento de la mortalidad. La supervivencia óptima en dicho estudio ocurrió con un balance hídrico positivo de aproximadamente 3 L a las 12 horas (8).

En otro estudio retrospectivo, esta vez realizado por Micek (2013) encontró que, de 325 pacientes hospitalizados con choque séptico, 163 (50.2%) pacientes murieron durante su estadía hospitalaria, teniendo un balance hídrico positivo significativamente mayor dentro de las primeras 24 horas del manejo del choque séptico con un valor de mediana de 4.374 ml frente a 2.959 ml de los sobrevivientes ($p=0.004$) (9). No solo la relación del balance hídrico muy positivo con la mortalidad ha sido estudiada, también se han encontrado las consecuencias del mismo después del alta de UCI; así Brotfain en el 2016 evidenciaba en un estudio retrospectivo, que la tasa de mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) e intrahospitalaria fue significativamente mayor en los grupos con balance hídrico positivo al alta de UCI mayor a 10 L ($p<0.001$);

y este mismo balance constituye un factor de riesgo para una nueva disfunción orgánica al alta hospitalaria ($p < 0.001$) (10). De igual manera se ha logrado relacionar que los pacientes sobrevivientes de sepsis o choque séptico, que tienen un balance hídrico positivo o sobrecarga de volumen al alta de UCI, presentan un factor de riesgo independiente para la deambulación al alta hospitalaria ($p = 0.01$) y son dados de alta a un centro de salud en vez de ir a sus domicilios ($p = 0.03$) (7). Por todo ello el balance hídrico muy positivo tiene su relación tanto con la mortalidad, así como con la morbilidad posterior del paciente con sepsis o choque séptico.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia anual de sepsis y choque séptico en USA es mayor a los 300 casos por cada 100000 habitantes, con una tasa de mortalidad alta, entre 20 al 50% (4); pese a los grandes avances que se han tenido en los últimos años en lo que respecta a su manejo inicial y opciones de tratamiento. En Ecuador lastimosamente no hay una estadística de la incidencia de esta patología.

La reanimación temprana y agresiva con fluidos y soporte vasopresor ha logrado tener un efecto significativo en mejores resultados con los pacientes. Por ello no causa sorpresa un balance hídrico positivo muy grande. En pacientes con sepsis y choque séptico críticamente enfermos solo el 5% de los bolos de fluidos permanecen en el espacio intravascular a los 90 minutos posteriores a su administración, debido a la disfunción endotelial y fuga capilar hacia el espacio intersticial. Por lo tanto, debemos remarcar que la fluidoterapia es como cualquier otro tipo de tratamiento basado en indicaciones específicas en la que debemos tener en cuenta tanto la relación dosis efecto como a la vez sus efectos colaterales dependiendo de cada tipo de fluido (11). Este hecho fue resaltado por la publicación de la Investigación Nacional Confidencial sobre el Resultado del Paciente y la Muerte en Reino Unido en el año 2011 demostrándose

que hasta uno de cada 5 pacientes fueron sometidos a fluidoterapia inapropiada (11). A partir de la publicación de las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis 2012, numerosos estudios se realizaron con el fin de demostrar que una terapia de fluidos, que acarrea un balance hídrico positivo/sobrecarga de fluidos, se asoció inicialmente con Lesión Pulmonar Aguda (LPA) y aumento en los días de ventilación mecánica; y además éste incremento de fluidos posterior a la reanimación en pacientes con sepsis desde las primeras 24 horas hasta el alta de la UCI incide negativamente tanto en la mortalidad como en las disfunciones orgánicas del alta hospitalaria (12).

El análisis sistemático de Malbrain et al demostró que los pacientes con un balance acumulado luego de la primera semana de estancia en UCI de 4.4L y 3.4L tuvieron mayor mortalidad, hipertensión intraabdominal y peores resultados al alta hospitalaria, y que las intervenciones destinadas a disminuir el balance positivo acumulado y la sobrecarga de fluidos, mejoraron dichos resultados (13). En la Cohorte retrospectiva de 247 pacientes evaluada por Mitchell et al se demostró que los pacientes con balance de fluidos positivo/sobrecarga hídrica, definida como un incremento del 10% del peso corporal de los pacientes a su admisión en Unidad de Cuidados Intensivos, se asoció en primera instancia con imposibilidad y/o movilidad reducida al alta de UCI y en segundo lugar mayor duración de días en ventilación mecánica, catéter vesical, estancia hospitalaria y muerte al alta de UCI de manera significativa, considerando a la sobrecarga de volumen como un factor independiente de riesgo ajustado a edad, sexo y severidad de la enfermedad.

No obstante, a pesar de que la fluidoterapia continúa siendo uno de los pilares fundamentales en el manejo de los pacientes con sepsis y choque séptico (14); dicha intervención no debe dejar de ser considerada como parte de la terapéutica médica y al igual que otros fármacos no se encuentra exenta de riesgos perjudiciales tales como hipertensión, edema

periférico, incremento de trabajo cardiaco, edema pulmonar y fallo respiratorio si se administra de forma inapropiada (15).

En nuestro hospital no existe un protocolo de terapia de fluidos en la reanimación inicial del paciente con sospecha o diagnóstico de sepsis y choque séptico; cada profesional utiliza algoritmos de diferentes guías o protocolos de hospitales extranjeros para suplir el manejo terapéutico de esta patología.

1.3. JUSTIFICACIÓN

En el contexto de un proceso infeccioso, sepsis y choque séptico constituyen una de las principales patologías de admisión en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Caracterizándose por una respuesta desregulada de hipoperfusión debido a injuria endotelial y fuga capilar con una elevada tasa de morbi-mortalidad y tratada a través de los años con grandes cantidades de volúmenes de líquidos como reanimación inicial (13,16). A partir de la publicación de Rivers del EGDT (Terapia temprana dirigida por objetivos en el manejo de pacientes con sepsis severa - choque séptico) en el año 2001 en donde se estableció a la terapia de fluidos como una de las pautas a cumplir en el manejo inicial de los pacientes sépticos que consistía en una fluidoterapia agresiva dentro de las primeras 6 a 24 horas de manejo; no se contaba con un protocolo específico de manejo de la misma, realizando dicha intervención prácticamente de forma empírica (9). Gracias a la aplicación del conjunto de medidas (Bundle término en inglés) o terapia dirigida por objetivos en el manejo inicial de pacientes con sepsis y choque séptico que intentan restaurar el balance entre la entrega y el consumo de oxígeno (3), ésta entidad clínica que tenía una elevada tasa de complicaciones y mortalidad en torno al 40-50% de los pacientes afectados, ha disminuido considerablemente en relación con las cifras del cuidado estándar preconizado previamente (2).

En nuestro hospital hubo un primer acercamiento en el estudio de la relación entre balance hídrico positivo y mortalidad asociada a la sepsis, con un total de 65 pacientes en el período de 1 año con diagnóstico de choque séptico, se encontró que un balance hídrico positivo a las 72 horas y a los 7 días no se asoció directamente con un aumento en la mortalidad, pero si tiene una relación directa con el mayor tiempo de estancia en la UCI, sin ser estadísticamente significativo.

De esta manera es necesario garantizar un adecuado manejo con los fluidos en la reanimación inicial del paciente con sepsis o choque séptico, así como prevenir y tratar adecuadamente la sobrecarga de volumen; por tanto hasta ahora ha servido seguir las metas de guías de prácticas clínicas internacionales para una terapéutica adecuada de este tipo de paciente; pero desarrollar los protocolos o algoritmos propios es parte del objetivo de este trabajo para disminuir la mortalidad de nuestros pacientes ingresados en UCI con tan severa patología.

CAPITULO 2

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la mortalidad asociada al balance hídrico positivo en los pacientes con sepsis y choque séptico internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes reanimados de manera temprana con sepsis y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.
2. Establecer el rol de la terapia hídrica acumulada positiva en la estancia hospitalaria y evolución clínica de pacientes con sepsis y choque séptico.
3. Determinar las principales complicaciones asociadas a un balance hídrico positivo en los pacientes con sepsis y choque séptico.
4. Proponer un algoritmo para la adecuada resucitación con fluidos en paciente con sepsis y choque séptico que ingresan a la emergencia y/o unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

CAPÍTULO 3

3. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DE SEPSIS

Las definiciones iniciales de sepsis fueron desarrolladas en 1991, mediante una conferencia de consenso que posteriormente en 2001 las actualizó y amplió la lista de signos y síntomas encontrados en la práctica clínica. Esto constituyó los consensos de Sepsis 1 y 2 respectivamente. Estas definiciones iniciales incluían sepsis (síndrome de respuesta inflamatoria [SRIS] y sospecha de infección), sepsis severa (sepsis y disfunción orgánica) y choque séptico (sepsis e hipotensión a pesar de una reanimación con fluidos adecuada) (17).

El tercer consenso internacional para la definición de sepsis en el año 2016, Sepsis-3; desarrolló las actuales definiciones de sepsis y choque séptico que fueron integradas a las recomendaciones de las últimas guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis (SSC por sus siglas en inglés) del año 2017, retirando del léxico el término sepsis severa, que se mantenía desde los consensos de 1991 y 2001, quedando de esta manera; *sepsis* como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección (1). Esta respuesta dejó de ser solo inflamatoria, como se presentaba en el SRIS, término también dejado de lado en las nuevas definiciones; para integrar en esta respuesta del huésped la disfunción de otras vías como son anti-inflamatoria, neural, hormonal, metabólica, bioenergética, coagulación y la macro y micro-circulación (18). El *choque séptico* es un subconjunto de la sepsis que comprende trastornos circulatorios y alteraciones metabólicas/celulares asociados con un incremento de la mortalidad sustancialmente (19), es identificado por los mismos criterios clínicos de sepsis más hipotensión sostenida con requerimiento de terapia vasopresora necesaria para elevar la presión arterial media (PAM) >65

mm de Hg y un valor persistente de lactato > 2mmol/L a pesar de una reanimación adecuada con fluidos (17).

La progresión de sepsis conduce a *disfunción orgánica*, cuya definición poco exacta, desde 1992 dio lugar a diferentes caracterizaciones, con variaciones en la incidencia y mortalidad de lo que se conocía como sepsis severa, y hoy es la nueva sepsis. Para lograr uniformidad, la disfunción orgánica actualmente se describe como una elevación mayor de 2 puntos en la escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) relacionada a un episodio de infección. Sin embargo el SOFA no se usa comúnmente como una herramienta clínica junto a la cama del paciente, por tal motivo en Sepsis-3 se desarrolló el quick SOFA (qSOFA); una simple herramienta de tamizaje que se puede calcular junto a la cama del paciente, para identificar aquellos con posible sepsis, ya que solo evalúa 3 parámetros: hipotensión sistólica (menos de 100mm de Hg), taquipnea (mayor de 22/min) o alteración del estado mental y, con un score de 2 o más, identifica a los pacientes con un alto riesgo de mal pronóstico (17,18).

FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

El gatillo para toda la respuesta que se observa en la sepsis o choque séptico, es la infección, posteriormente se producen todos los mecanismos inflamatorios que se desarrollan para combatirla. La secuencia de la patogenia inicia con el crecimiento de microorganismo en el sitio de infección cuyo origen puede ser pulmonar, abdominal, urinario entre otros; y aquí pasar a la sangre para su diseminación o expandirse localmente, y en ambos casos generar la respuesta inflamatoria sistémica o localizada mediada por factores endógenos producidos en el sistema inmunitario del huésped (20). El sistema inmune por medio de receptores específicos reconoce las moléculas que liberan las bacterias durante el proceso infeccioso, lo que constituye una firma molecular de la invasión de microorganismos; se debe destacar que tanto el reconocimiento

bacteriano y la inflamación, son dos aspectos diferentes de un mismo proceso. En dicho proceso pueden participar los dos componentes del sistema inmune: la inmunidad innata compuesta por células (macrófagos, neutrófilos y células *natural killers*) y componentes humorales como la coagulación y el sistema del complemento; y la inmunidad adaptativa caracterizada por memoria inmunológica y especificidad, y mediada por linfocitos T y B, cuya activación requiere un antígeno y al final se producen anticuerpos y células T efectoras (21).

La patogénesis de la sepsis es compleja y tiene varias vías con interacciones múltiples entre factores del microorganismo y el huésped, provocando diversas respuestas inmunológicas, así como de otros sistemas como el de coagulación, fibrinólisis, neuroendocrino, epitelial y endotelial. Aunque el objetivo principal de todas estas respuestas es la defensa del huésped frente a la infección, pueden convertirse en un estado incontrolado de alteraciones fisiopatológicas, que se manifiestan como respuesta inflamatoria y finalmente, si el balance entre inflamación/antiinflamación se pierde como hipotensión, hipoperfusión sistémica y progresiva disfunción multiorgánica, que conducirán a la muerte inexorable del huésped aun cuando el estímulo infeccioso inicial que desencadenó el cuadro se haya resuelto de manera favorable (22).

La respuesta inmune en un proceso séptico controla de manera satisfactoria el insulto infeccioso sin una propagación sistémica del proceso, pero a veces la respuesta desregulada produce una activación sistémica mucho más profunda y con alteraciones circulatorias que inician con el aumento de producción de óxido nítrico, incremento del estrés oxidativo, pérdida de la resistencia vascular, lo que resulta en un choque distributivo (23). Otras alteraciones hemodinámicas tempranas incluyen hipovolemia, vasodilatación, compromiso de la oxigenación periférica, depresión miocárdica y aumento de las demandas de oxígeno sistémico. En una fase temprana del choque séptico, la descarga de catecolaminas

intenta una compensación de la resistencia vascular sistémica para mantener la tensión arterial media (TAM).

Respuesta inflamatoria: La señal inflamatoria se traduce en una cascada de eventos a nivel intracelular y en el medio extracelular, que solo puede llevarse a cabo cuando se han unido y activado los patrones moleculares a sus receptores específicos. Esta interacción dará inicio a la respuesta inmune. Estas vías de señalización suponen la activación (por medio de fosforilación) en cascada de dos o más quinasas, que a su vez amplificarán la señal inflamatoria. Su consecuencia final es la síntesis y liberación de grandes cantidades de mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo y así activar más células inmunes y reclutarlas (por quimiotaxis) al sitio de la infección. Es la sobreexpresión en las fases iniciales de la sepsis de estos factores proinflamatorios (especialmente Factor de Necrosis Tumoral [TNF] e interleuquina [IL]-1B) favorece la aparición del choque séptico (22).

Al mismo tiempo que los mecanismos proinflamatorios se encuentran activados, se activan los mecanismos antiinflamatorios, que incluyen citoquinas específicas como la IL-10 y la disminución del recuento de linfocitos. Estos últimos tienen como objetivo la atenuación de la respuesta proinflamatoria que puede ser perjudicial para el huésped y reducir la inflamación al sitio de la infección. Por todo esto se deduce que en la fase inicial de la sepsis predomina la respuesta proinflamatoria, mientras que la respuesta antiinflamatoria es propia de la fase tardía. A pesar de todo esto hay que tener en cuenta que cuando el mecanismo antiinflamatorio domina, el sistema inmune puede deprimirse, aumentando la predisposición a infecciones nosocomiales (21).

Otra relación importante de la respuesta inflamatoria en la sepsis, es la capacidad para activar el sistema de coagulación, por medio de la activación del factor tisular (vía extrínseca) en los monocitos/macrófagos y

el endotelio; generando de esta manera trombina y depósitos de fibrina en la microcirculación que a su vez permiten el desarrollo de microtrombos e insuficiencia circulatoria, que tienen como desenlace final la disfunción multiorgánica. A su vez, una cascada de señales moleculares se produce después de la activación de la coagulación, que estimula la síntesis de citoquinas inflamatorias en células endoteliales, neutrófilos y monocitos. De ahí que se determina que la inflamación conduce a la coagulación y ésta a su vez produce muchos mecanismos inflamatorios.

Alteraciones microcirculatorias: Una definición de choque, se refiere al fracaso del sistema cardiocirculatorio para mantener la perfusión tisular, lo cual tiene como consecuencia la disfunción celular secundaria y la disfunción multiorgánica. En el choque de tipo séptico, el origen de la hipoperfusión se asocia ya sea con mala distribución del flujo o con alteraciones del metabolismo del O₂ a nivel mitocondrial (daño mitocondrial).

El endotelio vascular tiene un rol importante en la homeostasis de fluidos; está recubierto de una red compleja de glucoproteínas y proteoglicanos conocida como glicocalix endotelial que tiene varias funciones entre las que se incluyen la regulación de la permeabilidad vascular (evita el edema tisular) y de la inflamación (previene la adhesión de leucocitos y citoquinas). Cuando la sepsis lesiona esta capa conduce a la pérdida de la integridad vascular, fuga capilar, vasodilatación e hipovolemia. En el choque séptico el glicocáliz y el endotelio vascular son dañados por la inflamación y se pierde la capacidad de regular el flujo sanguíneo microvascular, lo cual conlleva a dos situaciones: dilatación tanto arterial y venosa, y mala distribución del flujo sanguíneo. La vasodilatación se debe también a liberación de óxido nítrico y prostaciclina y produce a nivel arterial, hipotensión sistémica; y a nivel venoso incremento del volumen no estresado y disminución del retorno venoso. Otras consecuencias de la lesión del endotelio vascular y del glicocalix incluyen activación de la

cascada de la coagulación, agregación plaquetaria, disrupción en las uniones celulares, adhesión leucocitaria, alteración de la transmisión de señales célula-célula y producción de edema tisular. (14)

Las alteraciones microcirculatorias es la encrucijada de todas estas respuestas al daño endotelial producido por la sepsis, se caracterizan por anormalidades en el flujo capilar de los diferentes órganos, dando un aspecto de parche, con capilares hipoperfundidos u obstruidos (por microtrombosis) que provocan hipoxia tisular; y otros capilares con flujos normales o aún elevados que se constituyen en zonas de shunt debido a la pérdida de la autoregulación microvascular. Todos estos procesos favorecen el edema tisular activo, disminuyen la difusión de oxígeno a la mitocondria celular e incrementan la acumulación de productos de desecho metabólico.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS

A pesar de los avances tecnológicos, moleculares y en relación a la terapéutica; sepsis y choque séptico continúan siendo uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial y se estima que cerca del 30% de las admisiones y estancias en las unidades de cuidados intensivos corresponden a pacientes sépticos. (17) Convirtiéndose de esta manera en uno de los más grandes retos en cuestión de manejo y tratamiento para intensivistas y médicos en general con aproximadamente 450.000 casos por año y más de 100.000 muertes anuales según datos del Centro de Control De Enfermedades (CDC) por sus siglas en inglés (24). Tal y como se recomienda en las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis el diagnóstico temprano y su manejo adecuado incide de forma positiva en el resultado del paciente y su creación y desarrollo fue encaminado a la reducción de la mortalidad, sin embargo, se desconocen los costos que genera su aplicación (25,26).

A partir de la definición de sepsis en el año de 1992 por un consenso internacional de expertos se pudieron realizar ensayos clínicos con menor dispersión y variabilidad de los datos recogidos y por consiguiente de los resultados obtenidos en cuestión de incidencia y mortalidad. Sin embargo, a pesar de estos avances muchos casos de esta patología continúan siendo subdiagnosticados, por lo cual es fundamental el conocimiento de la incidencia, prevalencia, mortalidad y las tasas de fatalidad por caso para conocer su impacto real (27).

En Estados Unidos constituye una de las principales causas de mortalidad después del infarto agudo de miocardio con aproximadamente 750.000 casos anuales y una tasa de incidencia de 3 casos por cada 1.000 habitantes. Por otro lado, en un estudio multicéntrico realizado en España se determinó una incidencia de 40.000 casos al año y cerca de 12.000 muertes tuvieron relación con sepsis y choque séptico (28). A nivel de Reino Unido se reporta una prevalencia de 27% de cohortes derivadas de UCI. Existen muy pocos estudios realizados en América Latina que aporten datos relacionados al perfil epidemiológico de sepsis y choque séptico, uno de ellos fue realizado en Brasil durante los años 2006 - 2015 por Quintano Neira et al, en el que se detalla un incremento en la incidencia del 50,5% desde 31.5/100.000 al 47.4/100.000 personas asociada a una tasa de letalidad de 46.3% y relativamente mayor (64.5%) para pacientes que ingresaron a UCI desde las áreas de hospitalización (29). Mientras que en un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Colombia por Ortiz et al, demostró una incidencia de 44% de pacientes sépticos admitidos en UCI desde la comunidad y un porcentaje similar desde las áreas hospitalarias (30).

Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de sepsis o choque séptico son la edad, considerándose los valores extremos como neonatos o ancianos; el balance hídrico positivo relacionado directamente con situaciones comórbidas preexistente como la cirrosis, transfusiones

de hemoderivados durante la etapa aguda de la enfermedad y las condiciones médicas (7). Los datos disponibles hasta la actualidad estiman que alrededor del 68% de dichos casos de sepsis y choque séptico corresponden a infecciones del tracto respiratorio y en algunos casos puede ser el evento terminal de pacientes que padecen ciertos tipos de cáncer en estadios avanzados. En segundo lugar, las infecciones abdominales 22%, infecciones del torrente sanguíneo 15% y renales y del tracto genitourinario 14% (31). Los cultivos fueron positivos en un 60% de los casos de sepsis y de igual forma se reporta una incidencia equivalente entre los patógenos asociados sean estos Gram positivos (*Staphylococcus aureus* 30% incluyendo un 14% de Methicilin - resistentes) o Gram negativos (*Pseudomona aeruginosa* 14% o *Escherichia coli* 13%) (32).

REANIMACIÓN INICIAL EN SEPSIS

Las estrategias de reanimación han cambiado durante las diferentes actualizaciones de las guías de la SSC; el conjunto de medidas del 2008 recomendaba una reanimación con cristaloides para la hipoperfusión tisular debida a la sepsis en aproximadamente 20mL/kg; en las guías del 2012, se indicaba reanimación de fluidos a 30mL/kg para la hipotensión como el lactato aumentado que pueden presentarse en la sepsis y en el choque séptico. Otra diferencia que se marcó en las guías de la SSC entre el 2008 y el 2012 corresponde al tiempo en el que es llevada a cabo la reanimación inicial, que en un inicio se definió en 6 horas, posteriormente en el conjunto de medidas del 2012 se dividió en 2 partes, uno de 3 horas y el siguiente de 6 horas, siendo en las primeras 3 horas el tiempo en cual se debería completar la reanimación con cristaloides. La guía más reciente del 2016, mantiene las acciones de las primeras 3 y 6 horas de su antecesora; se enfoca en un tratamiento antibiótico precoz y la reanimación con cristaloides iniciado en las 3 primeras horas; en esta última guía también se destaca que la reanimación con cristaloides a 30mL/kg, no se puede ajustar a todos los pacientes de la misma manera,

ya que en situaciones como falla cardiaca, síndrome de dificultad respiratoria agudo o hipoxemia, los pacientes no se verían beneficiados de esta estrategia e incluso llegaría a ser perjudicial, por lo tanto se deben implementar las recomendaciones de la guía con re-evaluaciones intermitentes de la respuesta a fluidos que incluyen examen físico para evaluar hipoperfusión, ecocardiografía junto a la cama del paciente, elevación pasiva de piernas o reto de fluidos. (17).

En las guías SSC del 2016 el cambio más relevante es para la reanimación inicial, ya que no se recomienda más el cuidado protocolizado de la terapia guiada por metas (objetivos de PVC > 8mm de Hg. ScVO₂ >70% y normalización del lactato) en las primeras 6 horas, esto es consecuencia de 3 estudios clínicos aleatorizados controlados y multicéntricos (ProCESS, ARISE y ProMISE) que no mostraron beneficios de la terapia temprana guiada por metas en el tratamiento del choque séptico, posteriormente un meta-análisis que incluyó los 3 estudios, con un total de 3.723 pacientes evidenció que la mortalidad a los 90 días fue similar para la EGDT (24.9%) y el cuidado estándar (25.4%), y el análisis de subgrupos de pacientes con peor choque (hiperlactacidemia severa, hipotensión combinada con lactato alto o alto pronóstico de riesgo de muerte) también confirmó que la EGDT no se asocia con mayor supervivencia (33).

TERAPIA GUIADA POR METAS

En el 2001, Rivers y colaboradores, publicaron el estudio de referencia sobre la EGDT, el cual mostró un beneficio significativo en la mortalidad de aquellos pacientes con sepsis que fueron reanimados agresivamente con fluidos intravenosos para alcanzar puntos hemodinámicos específicos como PVC >8 mm Hg. **(Gráfico 1)** Desde la publicación de Rivers se lograron cambios significativos en el enfoque de la reanimación con fluidos, posteriormente se demostró que la PVC no es parámetro confiable del estado de volumen intravascular y de referencia para la

respuesta a fluidos. Con respecto a la reanimación con fluidos, resultó que la resucitación agresiva se acompañó de sobrecarga de volumen y disfunción orgánica; y todo ello se relacionó con incremento en la mortalidad (14).

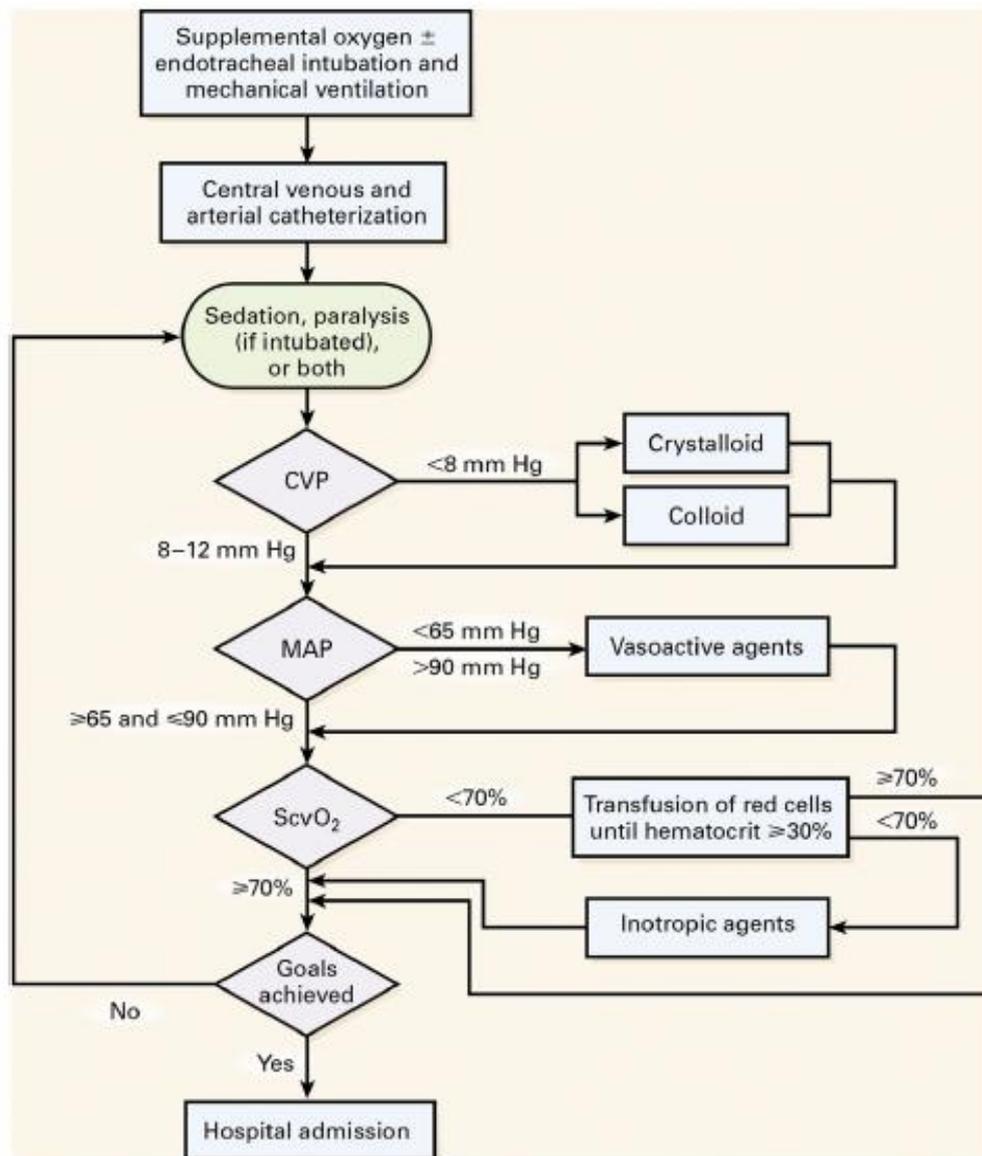


Figure 1 Algoritmo clásico de Terapia temprana guiada por metas para la sepsis. (De Rivers E. et al. EGDT in the treatment of severe sepsis and septic shock. NEJM 2001; 345: 1371)

En el estudio de EGDT de Rivers, durante la reanimación inicial de las primeras 6 horas, los pacientes del grupo EGDT recibieron más fluidos que los del grupo de terapia estándar (4981ml +- 2984 vs 3499ml +- 2438, $p < 0.001$), así como también con más frecuencia transfusión de glóbulos rojos ($p < 0.001$). Algunos de los principales parámetros para guiarse en la resucitación hídrica inicial incluían: lactato, saturación venosa central, presión venosa central.

Valor del lactato: El lactato es un producto terminal del metabolismo anaeróbico del glicólisis. En condiciones de hipoperfusión o hipoxia, el piruvato no ingresa a la mitocondria y es reducido a lactato. Esta forma de obtener energía es ineficiente a largo plazo ya que empeora los estados de acidosis. El valor de lactato arterial de 2mmol/L, es un reflejo del balance neto entre producción y aclaramiento. El aclaramiento de lactato se produce vía hepática y renal.

La acidosis láctica, se produce cuando hay un desequilibrio entre la producción y aclaramiento de lactato. Puede presentarse en 2 formas: Tipo A, cuando hay un desbalance entre la producción y consumo de lactato y se relaciona con la presencia de glicolisis anaeróbica; y, Tipo B, cuando se presenta hiperlactacidemia en ausencia de glicolisis anaeróbica (secundaria a trastornos del aclaramiento, drogas o medicamentos) (34).

Un aumento en los niveles séricos de lactato se relaciona con progresión hacia la falla orgánica y se asocia con aumento de la mortalidad en un 35-70%. El valor de la lactatemia se relaciona con la gravedad de la hipoperfusión y es directamente proporcional con la mortalidad. La cinética del lactato es también un marcador pronóstico en sepsis, ya que la ausencia de aclaramiento es un predictor independiente de muerte (35). En 2004 Nguyen y colaboradores demostraban que el aclaramiento de lactato en los pacientes con sepsis y choque séptico en las primeras 6

horas de reanimación en el área de emergencia, mejoraban la mortalidad y era un marcador de la resolución de la hipoxia tisular. Posteriormente en 2010 Jones y Jansen y un meta-análisis, demostró que el uso del aclaramiento del lactato como meta en la resucitación temprana se relacionó con disminución de riesgo de muerte en pacientes con sepsis. Se sugiere que la reducción del nivel de lactato en al menos 10% después de 2 horas de la resucitación es una forma adecuada de evaluar la respuesta inicial a la terapia, es por ello importante monitorizar de forma seriada su cinética para guiar su manejo.

Valor de la saturación venosa central: Tanto la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) tomada de un catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz) como la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) extraída de un catéter venoso central son marcadores del estado microcirculatorio, y representan el balance entre el aporte y consumo de oxígeno y la perfusión tisular. Varios estudios han demostrado que guiar la terapia de reanimación con metas como la SvcO₂/SvO₂ tiene un impacto en la mortalidad de los pacientes con sepsis o choque séptico (36). Los valores normales de SvO₂ están en el rango de 68-75%, mientras que la SvcO₂ es de aproximadamente 60-65%. Los cuatro determinantes de la SvcO₂ son: la hemoglobina (Hb), la saturación de oxígeno (SaO₂), el consumo de O₂ (VO₂) y el gasto cardiaco (GC). Una SvcO₂ baja (<70%) es un hallazgo común en los pacientes sépticos y denota una reducción en el aporte de oxígeno, un aumento en la extracción de oxígeno o ambos; si luego de las primeras 6 horas de reanimación la SvcO₂ permanece <70% hay un aumento en la mortalidad de hasta el 19%. Y muchas veces a pesar de que la macrocirculación esté optimizada y la perfusión parece adecuada, no lo es y la microcirculación está comprometida, y a pesar de que el oxígeno llega a la célula, ésta no puede usarlo de manera adecuada (disfunción mitocondrial), entonces la SvcO₂ aumenta. Si durante las primeras 6 horas de reanimación inicial la SvcO₂ permanece >90%, el incremento en la mortalidad es de alrededor del 13% (23,37).

Rol actual del delta arterio-venoso de Co₂: La diferencia arterio-venosa de pCO₂ (ΔpCO_2), es considerado un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar CO₂. Junto con el nivel de lactato se convierten en 2 herramientas importantes del monitoreo del paciente con choque séptico para guiar la terapia de reanimación hídrica. Para su cálculo se puede tomar en cuenta una muestra de sangre venosa mixta, obtenida de un catéter de arteria pulmonar o de sangre venosa central de un catéter venoso central simple (38) y se resta el valor de pCO₂ obtenido de una muestra de gas arterial.

El CO₂ es producido por el metabolismo aerobio y anaerobio de los tejidos periféricos. Debido a que el CO₂ es 20 veces más soluble que el oxígeno, tiene la capacidad de difundirse a la circulación venosa desde los tejidos isquémicos, sometidos a hipoperfusión. De ahí que el ΔpCO_2 parece ser un buen marcador de hipoperfusión y buen factor pronóstico de la oxigenación tisular, en los estados de choque séptico (35).

El ΔpCO_2 mantiene una correlación inversamente proporcional con el índice cardiaco, en diferentes escenarios de insuficiencia cardiovascular; por ello puede detectar estados de hipoperfusión en pacientes en los que ya fueron reanimados adecuadamente y se alcanzaron niveles de SvcO₂ >70%, con la evidencia actual un corte mayor de 6 mm de Hg podría indicar la persistencia de hipoperfusión, aún con valores de SvcO₂ en rangos normales o elevados (39).

USO DE CRISTALOIDES EN LA REANIMACIÓN INICIAL

El uso de la terapia de fluidos es una práctica cotidiana en la unidad de cuidados intensivos y que se aplica especialmente en los pacientes críticos en las primeras horas o días de estancia, conociéndose a dicha práctica como reanimación o resucitación, y es en esta etapa donde ocurre en mayor cantidad la terapia con fluidos, sobre todo en los

pacientes que ingresan con diagnóstico de choque o hipotensión de cualquier causa. Esta estrategia de fluidoterapia se ha convertido en una piedra angular en el manejo de la sepsis o choque de origen séptico. Desde Rivers en el 2001, y la publicación de su terapia temprana dirigida por metas (EGDT), donde se realizaba una terapia intravenosa de fluidos agresiva para el manejo de los pacientes sépticos con objetivos cruciales específicos y con lo cual se demostró un beneficio significativo en la mortalidad; se cambió el paradigma de manejo hídrico de este conjunto de pacientes críticos (14). En relación a la terapia de fluidos hay dos cuestiones que se deben plantear siempre: ¿Qué fluido administrar? y ¿Cuánto fluido administrar y en qué tiempo?

Con relación al fluido seleccionado, hay que tener en cuenta que los fluidos se dividen en 2 grandes grupos: cristaloides y coloides. A su vez los cristaloides se dividen en soluciones balanceadas y no balanceadas; mientras que los coloides incluyen soluciones como la albumina, dextranos e hidroxietil almidón. Estos últimos, actualmente tiene un uso muy controvertido, en especial los coloides sintéticos, debido a sus efectos adversos e incluso aumento de mortalidad en los pacientes críticos.

Las soluciones cristaloides contienen agua, electrolitos y/o azúcares, con diferentes proporciones. Y con respecto a la osmolaridad plasmática se dividen en hipotónicos, isotónicos e hipertónicos; y su capacidad para aumentar la volemia se relaciona con las concentraciones de sodio, que es el electrolito que genera un gradiente osmótico entre los compartimentos intra y extravascular (40). Las soluciones isotónicas, como la solución salina al 0.9%, también llamada suero fisiológico, es en realidad levemente hipertónica con respecto al plasma y tiene un pH ácido. De ahí que la reanimación con grandes volúmenes de solución salina 0.9% produce una acidosis metabólica hiperclorémica, y en estos pacientes con valores suprafisiológicos de cloro se han relacionado con

eventos adversos en los sistemas renal, pulmonar, circulatorio y esplácnico.

En un estudio que comparó el uso de coloides vs cristaloides para la reversión del choque, definido como aclaramiento de lactato y destete del vasopresor, y logrando metas hemodinámicas como presión arterial media >70 mm Hg, SvcO₂ $<70\%$ y PVC >8 mm Hg; se encontró que todos los grupos mostraron un tiempo similar para la reversión del choque, y las metas hemodinámicas se alcanzaron de manera más lenta con el grupo cristaloides y obtuvo un balance más positivo a los 4 días de aproximadamente 2.5L, pero a partir del quinto día el balance diario fue más negativo en el grupo cristaloides. Además, el grupo de coloides tuvo mayor falla renal y requerimiento de terapia dialítica, mayor necesidad de transfusión de hemoderivados y presentó mayor sobrecarga hídrica (41).

En los últimos años se han desarrollado soluciones cristaloides que intentan una composición lo más parecida al plasma, se denominan soluciones balanceadas, las mismas que presentan menor concentración de sodio, en especial de cloro, y lo reemplazan por lactato (Lactato de Ringer) u otras moléculas como el acetato, malato o gluconato (nuevas soluciones balanceadas) y tienen un efecto expansor similar a la solución salina 0.9%.

En un estudio realizado en 15.802 pacientes, que recibieron suero fisiológico o cristaloides balanceados, se encontró que la tasa de mortalidad hospitalaria a los 30 días fue de 10.3% en el grupo balanceadas y de 11.1% en el grupo solución salina. Y la tasa de terapia dialítica nueva o persistencia de disfunción renal fue más baja en el grupo balanceadas que en el de solución salina (2).

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA DURANTE LA REANIMACIÓN HÍDRICA

El objetivo de la reanimación hídrica en pacientes afectados por sepsis/choque séptico consiste en restituir una adecuada utilización de oxígeno asociada al fallo circulatorio agudo a nivel celular y que puede ser potencialmente mortal para los pacientes (42). Hecho que fue ratificado en el estudio piloto de Rivers y colaboradores en el que demostró que la reanimación intensiva con fluidos en pacientes con sepsis/choque séptico tenían un mejor resultado (3); sin embargo, la respuesta a dicha reanimación está influenciada por la fisiología cardiovascular; en la que la función sistólica ventricular juega un rol trascendental según en qué parte de la curva de Frank Starling se encuentre el paciente (43). Por otro lado, dicha terapia no está exenta de riesgos y deterioro del cuadro inicial tales como elevación de las presiones de llenado cardíacas, hemodilución, y sobrecarga hídrica, ya que solamente el 50% de los casos son respondedores a las cargas de volumen.

Esto conlleva a que el uso de la terapia con fluidos debe ser manejada cuidadosamente considerando sus efectos deletéreos cuando la condición clínica no la requiere, por lo tanto es imprescindible una valoración meticulosa de la respuesta a dichos retos de volumen para lo cual durante mucho tiempo se utilizaron variables estáticas (Presión venosa central - PVC y Tensión arterial - TA) que en la actualidad han caído en desuso debido a la aparición de nuevas tecnologías que permiten detectar cambios en la hemodinamia del paciente capaces de responder a dichos retos de volumen.

Parámetros estáticos de la monitorización hemodinámica: Entre las variables estáticas de respuesta a volumen tenemos parámetros clínicos como el pulso, presión arterial, llenado capilar, el gasto urinario, PVC, presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), los volúmenes y las

áreas telediastólicas tanto del ventrículo derecho (VD) y ventrículo izquierdo (VI).

La reanimación del paciente séptico basada en parámetros clínicos a pesar de ser variables que deben ser medidas constantemente desde el ingreso a la unidad hospitalaria ofrecen un enfoque importante pero parcial del estado clínico y han mostrado ser insuficientes ya que poseen escasa sensibilidad, concordancia y confiabilidad entre observadores (44).

Por más de 40 años valores 8-12 milímetros de mercurio (mm Hg) de PVC fueron utilizados como predictores y objetivos de respuesta a fluidos (45) reconocido por la evidencia de que una carga de fluidos incrementa el volumen de telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD), el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) y por consiguiente el gasto cardíaco (GC); hecho que hasta la actualidad sigue practicándose hasta en un tercio de las valoraciones a nivel mundial como marcador de respuesta a volumen; dicho argumento fue demostrado en el estudio FENICE y por Rivers, en donde valores por debajo de 8mmHg pueden ser considerados como un buen predictor de respuesta a fluidos; sin embargo la respuesta a fluidos, el volumen sistólico y gasto cardíaco no se relacionan directamente con la PVC dado que un incremento de las presiones de llenado a nivel ventricular puede reflejar también una disminución en la distensibilidad (46); sino con el retorno venoso, la complacencia del VD, el tono venoso periférico, la presión intraabdominal y enfermedades cardíacas y pulmonares subyacentes (47). Dicho de otra manera, un valor aislado podría corresponder a un respondedor o no respondedor de volumen dependiendo en qué parte de la curva de Frank Starling se encuentra el paciente. La probabilidad de que la PVC refleje una respuesta a volumen con precisión se ve únicamente en el 56% de los casos (48). Por otro lado, se puede tener un valor de PVC bajo y no lograr una respuesta adecuada a fluidos debido a la pérdida de venoconstricción compensatoria con una respuesta simpática intacta.

La POAP entre 12 – 15mmHg, se relaciona con el VTDVI, por lo tanto, se podría considerar un parámetro adecuado del estado de la precarga. Sin embargo, presenta una correlación inadecuada con el estado de volemia, la respuesta a fluidos y existen complicaciones derivadas de su colocación y mediciones que la convierten en una práctica no rutinaria de evaluación de estado y respuesta a fluidos.

Las presiones de llenado ventricular derecho e izquierdo son pobres predictores de respuesta a fluidos dado que las mismas están relacionadas directamente con la complacencia ventricular, que en pacientes agudamente enfermos se observa frecuentemente alterada (49). Diversos estudios como el de Kumar realizado en individuos sanos y meta-análisis como el de Coudray entre otros, demostraron la ausencia de correlación entre las variables estáticas y su capacidad para predecir la respuesta a fluidos (50,51). Por lo tanto, los parámetros estáticos de respuesta a fluidos se consideran pobres predictores de respuesta a volumen debido a las siguientes consideraciones:

- a. Las presiones de llenado cardíaco son presiones intramurales o intrínsecas que no consideran presiones extramurales o extrínsecas por lo cual no reflejan de forma completa presiones transmurales y por consiguiente la precarga.
- b. La complacencia ventricular varía ampliamente entre pacientes y en el mismo paciente dependiente de su condición clínica.
- c. Por último y no menos importante unas presiones de llenado cardíacas bajas, no deriva necesariamente en que se trate de un paciente respondedor a fluidos (52).

Parámetros dinámicos de la monitorización hemodinámica: Las variables dinámicas de medición de respuesta a fluidos son utilizadas en la actualidad para valorar en que segmento de la Curva de Frank – Starling cardíaca se encuentra el paciente, en otras palabras, si se encuentra en la porción ascendente de la misma podría tratarse de un

respondedor a un reto de volumen o en la porción meseta en la que no habría cambios en el volumen sistólico, durante la reanimación de un paciente con hipotensión – hipoperfusión (51).

La monitorización hemodinámica bajo parámetros dinámicos sean estos invasivos, no invasivos o mínimamente invasivos es una fuente de ayuda cada vez más frecuente en los servicios de urgencias, emergencias y cuidados críticos (53). Disminuir la sobrecarga de fluidos innecesaria y las complicaciones derivadas de su aplicación en pacientes críticamente enfermos fue el propósito de diferentes ensayos y estudios clínicos relacionados con EGDT en pacientes con sepsis/choque séptico, desarrollar y analizar variables de evaluación dinámicas que determinen con precisión si el enfermo crítico requiere o no una carga de volumen (54).

Fundamentados en cuantificar la modificación momentánea y reversible de precarga cardíaca en el paciente sometido a asistencia respiratoria mecánica (ARM) con presión positiva en la que durante el ciclo inspiratorio se produce una disminución de la precarga a nivel del VD, que luego es reflejada en el VI y que deriva finalmente en cambios a nivel del VS y GC, indicando de otra manera que los ventrículos son respondedores a las modificaciones en la precarga (43,55). A lo que se conoce como respuesta dinámica a un desafío de fluidos, que fue definida como cambios en el gasto cardíaco de al menos un 15% con una sobrecarga de volumen del 15% (56).

Subdivididas en variables de monitorización no invasiva, mínimamente invasivas e invasivas entre las cuales citamos: Mediciones de GC a través de bioreactancia (electrodos transcutáneos), índices de vena cava inferior (VCI); subrogados del volumen sistólico tales como variación de la presión de pulso (VPP), variación de volumen sistólico (VVS) y cambios en el volumen sistólico con la elevación pasiva de las piernas, cambios

hemodinámicos con la variabilidad respiratoria en asistencia respiratoria mecánica (ARM) como el test de oclusión al final de la espiración (TOFE) (57) (**Gráfico 2**).

Parámetros no invasivos de la monitorización hemodinámica: La forma convencional de evaluación hemodinámica de respuesta a fluidos basada en la PVC o la POAP generó gran controversia por su baja sensibilidad y especificidad para predecir la respuesta a fluidos, por lo cual se desarrollaron técnicas que con el paso del tiempo se extienden a un campo mayor, más allá de la unidad de cuidados intensivos; mediante procedimientos no invasivos que tienen como objetivo la medición del gasto cardíaco a través de la colocación de electrodos transcutáneos, manguitos hinchables digitales y/o sensores de fotoespectrometría.

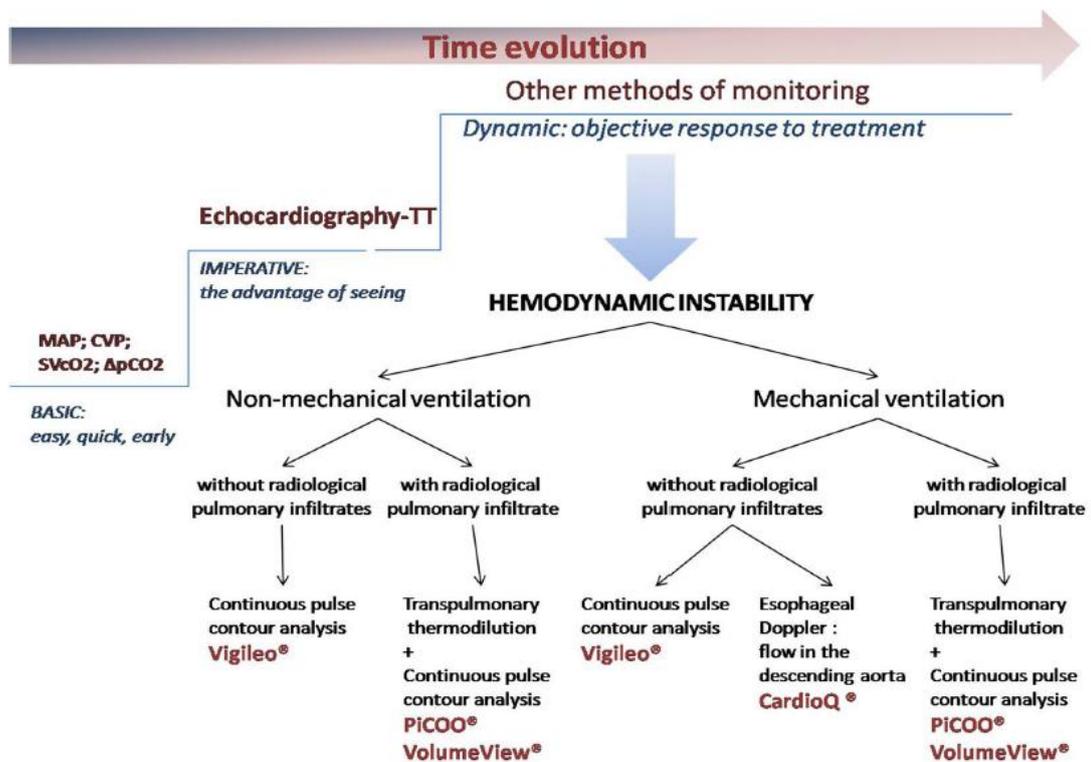


Figure 2. Monitoreo hemodinámico y sus alternativas, dependiendo del estado del paciente séptico. (Tomado de J. Rello, Sepsis: a review of advances in management. Adv Ther, 2017; 34:3917).

MONITOREO NO INVASIVO.

El procedimiento de medición del gasto cardíaco basado en la bioimpedancia eléctrica fue descrito inicialmente por Nyboer en el año de 1959. En la actualidad existen diferentes monitores que utilizan velocimetría eléctrica, plestimografía fotoeléctrica de la onda del pulso y bioreactancia; cuyo fundamento se basa en el análisis de los cambios en la corriente eléctrica producidos en cada latido de voltaje eléctrico y emitido hacia el tórax. Basados en la última premisa a nivel global y en nuestro medio disponemos actualmente del Cheetah Medical Inc. que cuenta con mayor número de evidencia a favor de su empleo sobre la bioimpedancia. Este sistema cuenta con cuatro electrodos transcutáneos que se colocan en el tórax, 2 situados en la parte superior del mismo que generan la corriente eléctrica y 2 inferiores que recogen la respuesta a la misma y como resultado de gasto cardíaco se estima una media de las 2 mediciones aisladas de forma ipsilateral (58). Las principales desventajas de dicho método consisten en una sobrestimación del GC cuando existe hipertensión pulmonar (HTP) y reflujo valvular por Insuficiencia Aórtica o Tricuspídea severa (IAo – IT), el uso de electrodos unipolares deriva en interferencia por artefactos y alteraciones de la anatomía de la Aorta torácica como prótesis o cortocircuitos extravasculares (59). Los cambios en GC determinados por elevación pasiva de miembros inferiores y los índices y colapso inspiratorio de la VCI se ampliarán en un apartado posterior.

PARÁMETROS MÍNIMAMENTE INVASIVOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.

Guías recientes en manejo de pacientes con sepsis/choque séptico recomiendan como base fundamental del tratamiento reanimación con fluidos, basada en la medición de la capacidad a responder a dichas cargas utilizando parámetros dinámicos de monitorización. Dentro de los métodos mínimamente invasivos, está la canalización por catéter de una

línea arterial, para lo cual diferentes aparatos analizan el contorno de la onda de pulso basados de forma general, en que grandes volúmenes sistólicos deben ser acomodados en todo el sistema arterial en cada latido cardíaco con incrementos y descensos durante la sístole y la diástole; por lo tanto, la presión de pulso se relaciona de forma directa con el volumen sistólico y de forma inversa con la complacencia vascular. El método del área bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) se utiliza para el cálculo de las variaciones del volumen sistólico y sus subrogados, y fueron los primeros en ser desarrollados y utilizados en pacientes precarga dependientes (60,61).

En la actualidad la VPP y la VVS mayores a 13% $\{(presión\ de\ pulso\ máxima - presión\ de\ pulso\ mínima) / (presión\ de\ pulso\ máxima + presión\ de\ pulso\ mínima) / 2 * 100\}$ son algunos de los marcadores de respuesta a volumen que mayor evidencia ha conseguido con una sensibilidad de 88%, especificidad del 89% y un AUC 0.94 en la que el volumen sistólico se calcula de la desviación estándar de la presión de pulso y el efecto de la onda de pulso en el tono vascular (43,55,60). Sin embargo, estos parámetros dinámicos fueron validados en el contexto de pacientes bajo efectos de sedantes, sometidos a ARM y ventilados con un volumen corriente de 8 – 12 ml/Kg. Es decir que tanto la VPP como VVS pierden precisión al momento de valorar respuesta a fluidos en pacientes en ventilación espontánea, arritmias cardíacas y sometidos a ARM con un volumen corriente por debajo de 8 ml/Kg o una reducida complacencia pulmonar (52).

PAPEL DE LA ECOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

La ecografía centrada en el manejo de la reanimación hídrica en pacientes con sepsis/choque séptico ha emergido como una de las herramientas con mayor importancia tanto para resolver diferentes

interrogantes acerca del estado del paciente, como para guiar la terapéutica en pacientes con cuadros de hipotensión.

Diámetro e índice de distensibilidad de la vena cava inferior (VCI):

Como se mencionó con anterioridad parámetros estáticos como la PVC fueron usados por mucho tiempo para guiar la resucitación hídrica en pacientes sépticos, hoy numerosos estudios avalan el uso de ecografía a través de las mediciones del diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su índice de colapsabilidad.

Visto a través de un corte subxifoideo, la medición del diámetro de la VCI debe realizarse en sentido caudal a 2 centímetros (cm) de la unión de las venas suprahepáticas y de su desembocadura a nivel de la aurícula derecha a través de modo M, considerando los cambios producidos en ventilación espontánea, colapso inspiratorio y distensión espiratoria, invertidos durante la asistencia respiratoria mecánica (62).

La Sociedad Americana de Ecocardiografía, sugirió 2,1 cm, como valor de corte de diámetro de VCI y aquellos pacientes con diámetros menores de 2.1 y colapso inspiratorio mayor al 50% se correlacionan con bajas presiones a nivel de la AD (0-5mmHg). Por el contrario, valores por encima de 2.1cm y colapso menor al 50% son indicadores de altas presiones a nivel de la AD (10-20 mm Hg) (63). El índice de distensibilidad de VCI con valor de corte de 18%, obtenido mediante la fórmula: (diámetro máximo menos el diámetro mínimo y dividido diámetro mínimo) por 100, se relacionó con una buena respuesta a fluidos en pacientes sometidos a ventilación mecánica.

Elevación pasiva de miembros inferiores: Teniendo en cuenta que solo la mitad de los pacientes responden a las cargas con fluidos, resulta de suma importancia predecir los efectos de dicha sobrecarga de volumen

previa a su administración previniendo de esta manera sus efectos deletéreos.

Considerada como una de las maniobras de referencia en la reanimación hídrica en pacientes con cuadros de hipotensión o choque durante los últimos 10 años, la elevación pasiva de las piernas a 45° durante 3 minutos mientras el tronco se encuentra en posición supina, es un procedimiento combinado que unifica los cambios generados en el gasto cardíaco a través de una carga de volumen (300ml) situada en las extremidades inferiores hacia el compartimiento central de forma reversible y calculados por ecocardiografía; que presenta una elevada sensibilidad y especificidad para predecir la respuesta a volumen (56).

Dicha maniobra debe ser realizada desde la posición semisentado entre 30 – 45° en la que la transferencia de sangre hacia el compartimiento superior es mucho mayor y puede llegar a realizar un cambio significativo en la precarga cardíaca midiendo los cambios en el GC entre 60 – 90 segundos; de lo contrario se convierte en una de sus principales limitantes, junto a amputaciones, atrofia severa de miembros inferiores o aquellos pacientes que no toleren posición supino como en caso de hipertensión endocraneana (64).

Tiene como ventaja la posibilidad de ser utilizada en pacientes sin requerimiento de vasoactivos en los cuales se observa un incremento en la tensión arterial y en aquellos pacientes que ya precisan de medicación vasopresora, a través de medición continua de GC por monitores de gasto cardíaco a través de línea arterial y contorno del pulso, ecocardiografía y termodilución, aunque esta última resultó en mediciones retardadas de GC en relación a las primeras (65).

COMPLICACIONES DEBIDO AL BALANCE HÍDRICO POSITIVO

En pacientes que persisten con signos de inestabilidad hemodinámica pese a la reanimación inicial con fluidos se debe realizar una evaluación de la respuesta a fluidos. Algunos métodos de monitorización para predecir la respuesta a fluidos se han validado, ya sea evaluando el gasto cardiaco o el volumen sistólico, siendo unas más sencillas como la PVC o la SvcO₂, o con requerimiento de tecnología como la medición de la variación de la presión de pulso o del volumen sistólico. También se ha dividido a estas pruebas en dinámicas o estáticas, siendo las primeras de mejor aplicación en la práctica clínica y a la cabecera del paciente. Si hay una respuesta hemodinámica positiva a la reanimación inicial con fluidos, se debe continuar con la administración de líquidos siempre y cuando las medidas de respuesta a fluidos tanto estáticas como dinámicas muestren la necesidad de fluidos. Es en esta primera fase de la reanimación hídrica que se obtienen balances hídricos positivos, aumentando en mayor medida el riesgo de sobrecarga hídrica. Luego en una siguiente fase de la fluidoterapia llamada de estabilización, hay que estar atentos cuando iniciar la fase de des-resucitación, y es en ella donde, en la mayoría de los casos, se logra un balance hídrico negativo (31).

El balance hídrico positivo se relaciona con una peor evolución tanto en morbilidad como mortalidad en los pacientes críticos, varios estudios han demostrado esta premisa. Así tenemos que se aumenta la mortalidad en pacientes con falla renal aguda y choque séptico, se incrementa el tiempo de recuperación de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, se asocia con incremento de la hipertensión intraabdominal, en especial en pacientes con cirugías abdominales (66).

La respuesta generalizada secundaria al estrés provocado por la sepsis produce cambios a nivel neuroendocrino, metabólico y hemodinámico; estos cambios forman parte de la respuesta de adaptación para lograr nuevamente la homeostasis del paciente. La primera fase de esta

respuesta se conoce como fase Ebb, iniciada por las citoquinas pro-inflamatorias y hormonas de estrés y corresponde al choque distributivo caracterizado por vasodilatación y pérdida de albúmina transcapilar, que lleva a edema intersticial y posterior hipoperfusión y compromiso de la oxigenación tisular, consecutivamente cuando se logra una estabilidad hemodinámica y mejora la presión oncótica plasmática, se inicia la fase Flow, (**Gráfico 3**) que es mucho más prolongada y en la que se restaura la diuresis y se movilizan los líquidos desde el intersticial al intravascular; sin embargo algunos pacientes no responden y permanecen en la fase Ebb y progresan con mayor fuga capilar, exceso de líquido intersticial resultando en balances hídricos positivos y progresando a la falla orgánica y posteriormente la muerte.

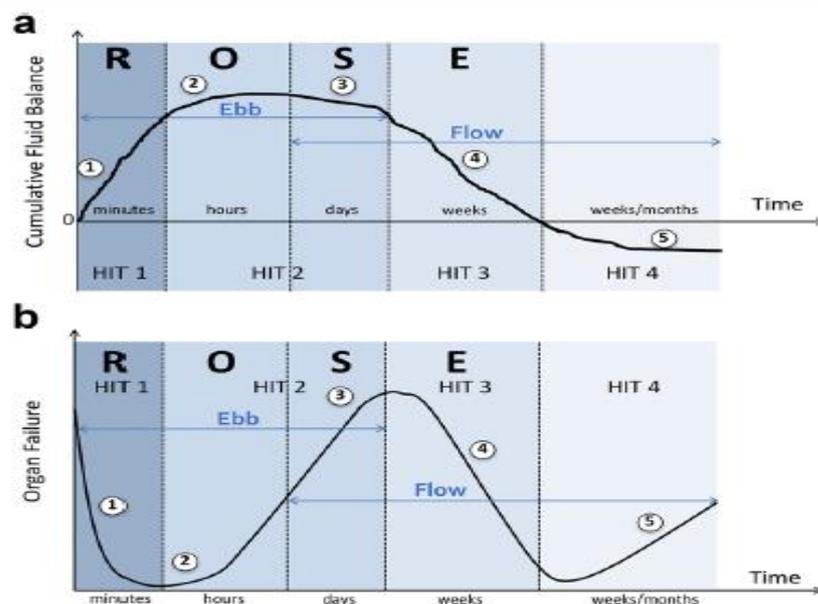


Figure 3. Las diferentes fases de los fluidos durante el choque. (Tomado de Malbrain et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann of Int Care 2018)

La sobrecarga hídrica es un estado del balance hídrico positivo que resulta de la terapia hídrica inicial y subsecuente fluidoterapia. Se define por un valor de corte de 10% de la acumulación de fluidos, esto puede calcularse al dividir el valor total en litros del balance hídrico acumulado para el peso habitual del paciente y multiplicado por 100%. Los efectos de

la sobrecarga hídrica sobre los diferentes órganos y sus funciones son variados. Sobre el riñón y su función, el edema intersticial renal puede alterar la función renal aún en ausencia de hipertensión intraabdominal, otra complicación de la sobrecarga hídrica. Los efectos de la sobrecarga y fuga capilar son más acentuados en los pulmones, en estos casos la evaluación con técnicas de monitorización de índice de agua extravascular pulmonar (EVLWI por sus siglas en inglés) puede ser de gran ayuda (13). Malbrain y sus colegas acuñaron el término ROSE para identificar las fases del manejo de la terapia de fluidos y comprenden: Resucitación (R), Optimización (O) de fluidos, Estabilización (S) de fluidos y Evacuación (E) o des-resucitación.

EFFECTOS EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y ESTANCIA HOSPITALARIA

La sobrecarga de fluidos demostró un incremento en la estancia hospitalaria en relación a la terapia hídrica restrictiva en promedio de 2.2 días según el estudio de Mitchell y colaboradores, probablemente debido a las múltiples complicaciones asociadas a la sobrecarga hídrica propia de la reanimación inicial. La mayor parte de dichas complicaciones fueron congestión vascular y derrame pleural en 52% durante el primer día, cifra que disminuye a 10% al 3 día de reanimación; en contrapartida los crepitantes y el edema periférico se mantuvo dentro de rangos similares independientemente del día de la resucitación con fluidos en torno a 26% y 40% (16).

Una serie de sustancias moleculares proinflamatorias liberadas durante el inicio del cuadro infeccioso derivan en injuria vascular que a su vez incrementa la permeabilidad de los vasos dando inicio a un ciclo vicioso en el que la hipovolemia relativa con vasoconstricción renal que requiere más cantidad de fluidos terminando en reanimación hídrica excesiva o sobrecarga. Entre las principales sustancias estudiadas tenemos: citoquinas múltiples como la interleuquinas, factor de necrosis tumoral, angiopoyetinas, etc. (67).

En general aquellos pacientes sépticos que desarrollaron injuria renal aguda, fueron más propensos a recibir terapias de reemplazo renal continua o intermitente las mismas que se encuentran asociadas como un factor independiente de mayor riesgo de mortalidad (68). Broftain y colaboradores demostraron una mayor incidencia de readmisiones en el área de cuidados intensivos en aquellos que al tercer día de su primera internación tuvieron un balance hídrico positivo. La disfunción orgánica asociada al proceso infeccioso se incrementa exponencialmente en conjunto con una sobrecarga de fluidos constituyéndose como un factor independiente de riesgo para el desarrollo de injuria pulmonar, hepática o renal aguda; así como un destete ventilatorio prolongado o fracaso del mismo. (Gráfico 4).

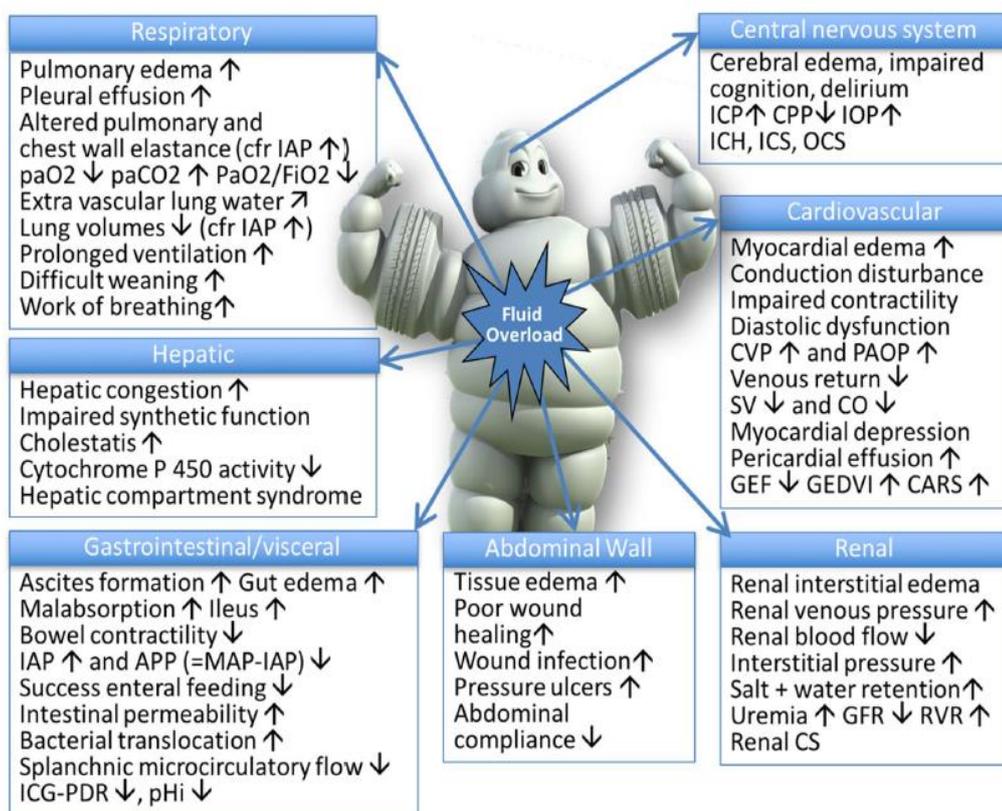


Figure 4 Potenciales consecuencias de la sobrecarga hídrica sobre la función orgánica final. (Tomado de Malbrain et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy.2018

En contraste Barmparas y colaboradores demostraron en su estudio que un balance neto de fluidos negativo a partir desde el día uno demostró una menor duración en los días de asistencia ventilatoria mecánica, estancia hospitalaria y riesgo de muerte en general (69).

MANEJO DEL BALANCE HÍDRICO POSITIVO: DESRESUCITACIÓN

Actualmente sabemos que el balance hídrico positivo incrementa diversos factores que disminuyen la calidad de vida luego del alta de cuidados intensivos, genera mayores reingresos y la mortalidad se incrementa exponencialmente; sin embargo, dicha fluidoterapia no deja de ser la piedra angular del manejo de pacientes con sepsis/choque séptico y así como sucede con cualquier terapéutica no se encuentra exenta de riesgos inherentes a su administración como cualquier otra droga (15).

Por lo cual, hoy por hoy se dispone de gran cantidad de evidencia donde se identifican 4 etapas de administración de volumen: Resucitación, optimización o titulación, estabilización y des-escalamiento o depuración del exceso de fluidos. A lo que se conoce como el Modelo ROSE por sus siglas en inglés. Haciendo hincapié en la última etapa de este práctico modelo de manejo de volumen en pacientes sépticos y críticamente enfermos en los cuales una adecuada desresucitación sería el paso óptimo a perseguir en la resolución final del cuadro clínico del paciente internado en la UCI. De esta forma se lograría prevenir o desarrollar complicaciones y disfunciones orgánicas que prolongan la estadía del huésped séptico (11,70).

El des-escalamiento, evacuación o desresucitación de fluidos se inicia en el momento que el paciente ha alcanzado el punto de desembarazarse espontáneamente del volumen recibido, entra en una etapa de extravasación del mismo con el secundario edema tisular periférico o, por último, y no menos importante, cuando el paciente se encuentre en una fase de no respondedor a fluidos para lo cual debemos valernos de

variables dinámicas de respuesta a volumen. Debiendo valorar constantemente si dicha remoción de fluidos no sea extremadamente agresiva y ponga en riesgo el gasto cardiaco de los pacientes para lo cual es importante considerar el uso de coloides como la albúmina (que mejora el volumen efectivo circulante) sopesando el hecho que podría inducir mayor toxicidad renal según estudios previos del uso de coloides en pacientes con choque séptico (71). Malbrain y colaboradores en su estudio demostraron que el balance negativo de por lo menos 2 ocasiones consecutivas dentro de la primera semana de inicio del cuadro séptico e internación en unidades críticas, se asociaba con mejoría en la supervivencia de los pacientes como predictor fuerte e independiente (13).

CAPÍTULO 4

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

El siguiente estudio se realizó con un punto de vista de tipo descriptivo, observacional y retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico a fin determinar la relación entre un balance hídrico positivo y un aumento en la mortalidad.

4.2. POBLACIÓN Y UNIVERSO

El universo o población lo formaron todos los pacientes que ingresaron desde el área de emergencia a la unidad de cuidados intensivos con el diagnóstico de sepsis y choque séptico y que recibieron reanimación hídrica en el contexto de manejo inicial de su patología séptica; desde abril del 2017 a septiembre del 2018.

Criterios de inclusión.

- Mayores de 18 años de edad.
- Pacientes sépticos y con choque séptico ingresados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital “Luis Vernaza” entre el 01 de abril del 2017 al 30 de septiembre del 2018.
- Pacientes reanimados con fluidos de manera temprana en la emergencia e ingreso menor a 72 horas a la unidad de cuidados intensivos.

Criterios de exclusión.

- Pacientes derivados al área de emergencia con internación previa mayor de 24 horas en otras unidades de salud.
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica al ingreso.
- Datos clínicos incompletos en la historia clínica

4.3. RECOLECCIÓN Y TABULACIÓN DE DATOS

Se procedió a recoger los datos (ver **anexo 1**) de los pacientes ingresados en el estudio desde la historia clínica electrónica “SERVINTE”, en donde se revisó la historia médica, historia de enfermería, monitoreo de balance hídrico y exámenes de laboratorio, la información recogida formó una base de datos en una hoja de cálculo electrónica de la herramienta de Microsoft Excel, en donde se introdujo toda la información de los pacientes que permitió desarrollar los resultados.

4.4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

MORTALIDAD ASOCIADA AL BALANCE HÍDRICO POSITIVO DEBIDO A LA REANIMACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS Y/O CHOQUE SÉPTICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DURANTE EL PERÍODO DE ABRIL 2017 - SEPTIEMBRE 2018.			
VARIABLES	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	CUANTITATIVA DISCRETA	18 a 34 años
			35 a 64 años
			> 65 años
GÉNERO	Características distintivas otorgadas por los cromosomas sexuales	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	HOMBRE
			MUJER
FOCO DE INFECCIÓN	Origen del cuadro infeccioso en base a su localización orgánica o sintomatología	CUALITATIVA NOMINAL	RESPIRATORIO
			ABDOMINAL
			URINARIO
			PARTES BLANDAS
			NEUROLOGICO
			OBSTÉTRICO
FACTOR DE RIESGO DE MORTALIDAD	Condición que aumenta la probabilidad de desarrollar enfermedades infecciosas o evolucionar de forma tórpida durante la misma	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	SI
			NO

REANIMACIÓN HÍDRICA INICIAL	Cumplimiento de estrategias y objetivos durante la reanimación hídrica del paciente con sepsis / choque séptico.	CUALITATIVA NOMINAL	ACLARAMIENTO DE LACTATO
			USO VASOPRESORES
			USO INOTRÓPICOS
			TRANSFUSIÓN HEMODERIVADOS
BOLO INICIAL DE FLUIDOS	Volumen inicial de cristaloides o su equivalente coloidal que se administra en la reanimación hídrica de acuerdo al peso del paciente séptico.	CUANTITATIVA DISCRETA	< 20 ml/Kg
			20 – 30 ml/Kg
			>30 ml/Kg
BALANCE HÍDRICO TOTAL	Volumen total de fluidos expresados en mililitros administrados por vía parenteral durante la reanimación inicial del paciente, a las 24 y 72 horas.	CUANTITATIVA CONTINUA	24 H: > 1ml
			72 H:> 1ml
TIPOS DE COMPLICACIONES	Alteración de la función cardíaca, renal o pulmonar relacionada con el balance hídrico positivo de la reanimación inicial.	CUALITATIVA NOMINAL TRICOTÓMICA	CARDIACAS
			RENALES
			PULMONARES
CONDICIÓN AL EGRESO	Estado vital al momento del alta de la terapia intensiva.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	VIVO
			MUERTO

4.5. PROCEDIMIENTO PARA LA EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Para la ejecución el trabajo de investigación, se adquirió la autorización de la institución hospitalaria, sede del estudio, para tener acceso a la información requerida de los pacientes (ver **anexo 2**).

Tras obtener los datos, se tabularon en Microsoft Excel y se analizaron aplicando técnicas de estadística descriptiva e inferencial con el programa SPSS para Windows. Además, se registraron gráficos (tablas y barras) para una mejor comprensión de la información.

Se realizó un análisis univariado de las variables estudiadas por separado, mediante la distribución de frecuencias para una tabla univariada y el análisis de medidas de tendencia central de la variable como son: la mediana, la media y la moda. Para la descripción de las variables numéricas (como edad) se utilizaron media y desviación estándar. Las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas, su fuerza de relación se obtuvo con la razón de probabilidades u Odds Ratio (OR) estimándose además sus respectivos intervalos de confianza (IC), y considerándose un nivel de significancia de $p < 0.05$. Para el análisis de variables categóricas y cuantitativas se utilizó la T de Student. Para el análisis bivariado y de la fuerza de asociación entre dos variables se obtuvo a través del coeficiente de correlación de Pearson.

CAPÍTULO 5

5. RESULTADOS

DEMOGRÁFICOS

Durante el período de estudio fueron admitidos 989 pacientes al servicio de Medicina Crítica, de los cuales 199 tuvieron el diagnóstico de ingreso de sepsis o choque séptico, fueron excluidos 96 pacientes por ser ingresados con más de 72 horas de su manejo en emergencia, 10 pacientes por enfermedad renal crónica como antecedente y 3 pacientes por tener una hospitalización previa mayor a 24 horas en otra unidad de salud.

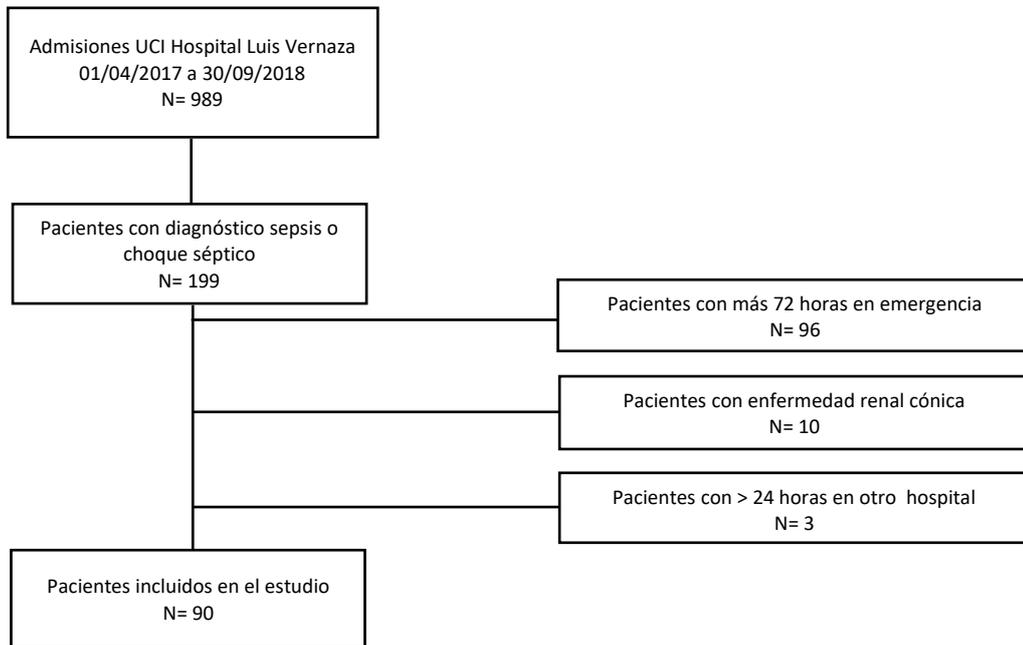


Figure 5 Diagrama de flujo que demuestra el tamizaje y los criterios de inclusión/exclusión para el estudio.

Las características clínicas y epidemiológicas fueron resumidas en la tabla 1. De las cuales destaca que la edad media fue de 52.2 años, con un 60% de mujeres. El promedio de APACHE II fue de 21.8 y la media de score SOFA al ingreso fue de 9.4. Las fuentes más comunes de infección fueron: Pulmonar (33.3%), abdominal (33.3%) y urinario (17.8%).

Tabla 1 Características de los pacientes de la población de estudio.

	n (%)
CARACTERISTICAS PACIENTES	
Edad en años, media, DS	52.2 (18.7)
Hombres	36 (40)
Peso, media, DS	72.2 (18.1)
APACHE II, media, DS	21.8 (7.2)
SOFA, media, DS	9.4 (3.3)
SOFA 72 horas, media, DS	8.5 (4.3)
COMORBILIDADES	
No comorbilidades	27 (30)
Diabetes mellitus e hipertensión arterial	20 (22.2)
Diabetes mellitus	17 (18.9)
Hipertensión arterial	11 (12.2)
Inmunodepresión	5 (5.6)
Cirrosis	3 (3.3)
Otras comorbilidades	7 (7.8)
FUENTE DE INFECCIÓN	
Pulmonar	30 (33.3)
Abdominal	30 (33.3)
Urinario	16 (17.8)
Partes blandas	10 (11.1)
Ginecológico	2 (2.2)
Neurológico	2 (2.2)
TERAPIA DE REANIMACIÓN INICIAL	
Bolo inicial 20-30ml/kg	14 (15.6)
Bolo inicial >30ml/kg	62 (68.9)
Antibiótico menor 1 hora	41 (45.6)
1 vasopresor	68 (75.6)
2 o 3 vasopresores	13 (14.4)
Inotrópicos	11 (12.2)
Transfusión hemoderivados	37 (41.1)
OUTCOMES	
Mortalidad en UCI	34 (37.8)
Mortalidad a los 28 días	42 (46.7)
Tiempo de ventilación mecánica, días	11.8
Tiempo de estancia en UCI, días	15.1

De la población en estudio, un 70% presentaron comorbilidades, y al ser predominantemente una población mayor, destacaron las patologías crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, presentándose ambas entidades hasta en un 22.2% de los pacientes, con mayor prevalencia en el grupo femenino.

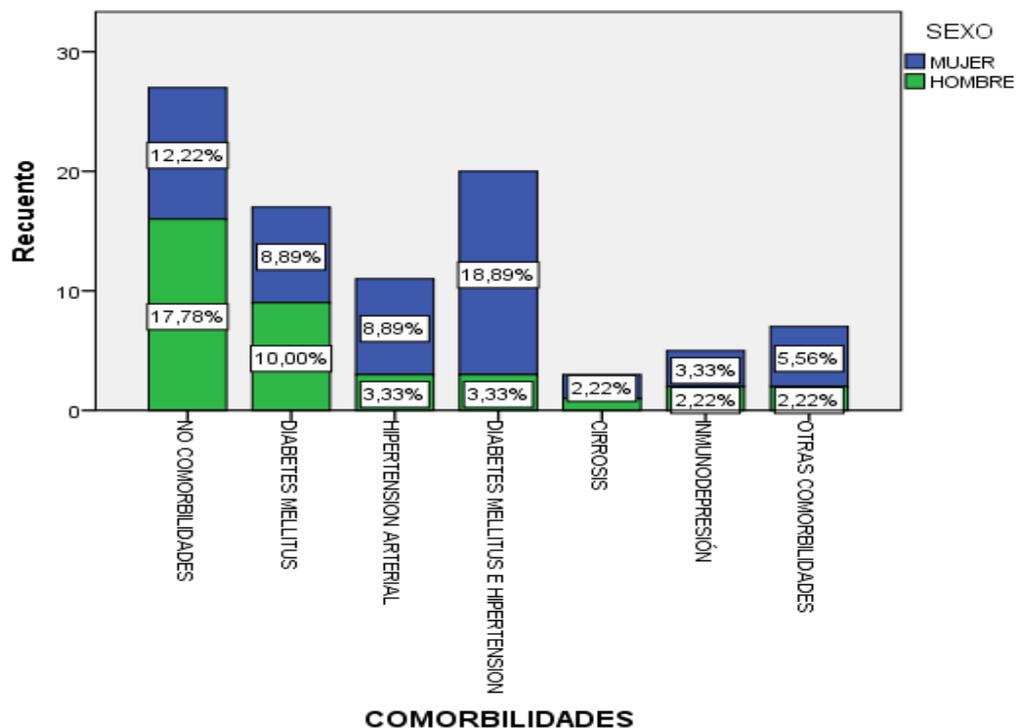


Figure 6 Distribución por sexo de las principales comorbilidades que presentan los pacientes con sepsis o choque séptico

RESULTADOS DE INTERES

Tabla 2 Resultados principales de los 2 grupos de pacientes sépticos

	<4000ML (N=43)	>4000ML (N=47)	OR	IC	Valor p
Antibiótico >1 hora	19 (38.8%)	30 (61.2%)	2.41	0.99-5.87	0.05
Vasopresores 0	6 (66.67%)	3 (33.33%)	2.0	0.46-8.66	0.35
1	34(50%)	34 (50%)	5.33	0.78-36.33	0.08
2	3 (27.27%)	8 (72.73%)	9.28	0.34-252.4	0.19
3	-	2 (100%)	2.18	0.61-7.81	0.23
Inotrópicos	5 (45.5%)	6 (54.5%)	0.45	0.18-1.11	0.08
Transfusión hemoderivados	17 (45.95%)	20 (54.05%)	2.59	1.05-6.40	0.04
Falla renal	24 (40%)	36 (60%)	1.51	0.64-3.53	0.34
Hemodiálisis	15 (41.67%)	21 (58.33%)	1.33	0.39-4.55	0.65
Disfunción cardiaca	4 (50%)	4 (50%)	-	-	<0.001
Lesión pulmonar	9 (9)	14 (6)	-	-	0.005
Días ventilación mecánica	12 (9)	17(8)	4.63	1.82-11.79	0.001
Días en UCI	8 (23.53%)	26 (76.47%)	5.64	2.23-14.04	<0.001
Mortalidad en UCI	11 (26.19%)	31 (73.81%)			
Mortalidad a los 28 días					

- **BALANCE HÍDRICO A LAS 24 HORAS**

Tabla 3 Odds Ratios para mortalidad en UCI y características de los pacientes de acuerdo al cuartil de balance hídrico a las 24 horas

BALANCE 24 HORAS POR CUARTILES	EDAD Años (DS)	SEXO HOMBRE	APACHE II DS	SOFA DS	MORTALIDAD EN UCI	OR	IC	P
<2500ML (44)	53 (18)	45%	22 (7)	9 (3)	30%			
2500-5000ML (25)	56 (20)	28%	21 (8)	9 (4)	48%	2.20	0.79 - 6.09	0.13
5000-7500ML (15)	45 (19)	53%	23 (8)	10 (3)	33%	1.19	0.34 - 4.18	0.78
>7500ML (6)	49 (17)	17%	23 (7)	11 (3)	67%	4.77	0.78 - 29.34	0.09

Tabla 4 Odds Ratios para mortalidad en UCI y características de los pacientes de acuerdo al balance hídrico acumulado a las 24 horas.

BALANCE 24 HORAS	EDAD Años (DS)	SEXO Hombre	APACHE II	SOFA AL INGRESO	MORTALIDAD EN UCI	OR	IC 95%	P
<2500ML (44)	53 (18)	20 (45.5%)	22 (7)	9 (3)	13(29.5%)			
>2500ML (46)	51 (19)	16 (34.8%)	22 (8)	9 (4)	21(45.7%)	2.003	0.84 - 4.78	0.117

La mortalidad relacionada al balance hídrico por cuartiles, tuvo un OR mayor a 1, pero sin significancia estadística en el análisis de cada subgrupo con el primer grupo menor de 2500mL de balance a las 24 horas. La mortalidad fue más elevada (67%) en los pacientes con balance a las 24 horas mayor de 7500mL.

En el análisis del balance hídrico acumulado en las 24 horas tampoco se encontró relación entre el mismo y la mortalidad en UCI, obteniéndose una media de 3685,68mL para los no sobrevivientes y 2661,14mL para el grupo sobreviviente, con una diferencia de medias de 1024,53 (IC 95% - 173,58 - 2222,64, p= 0,92)

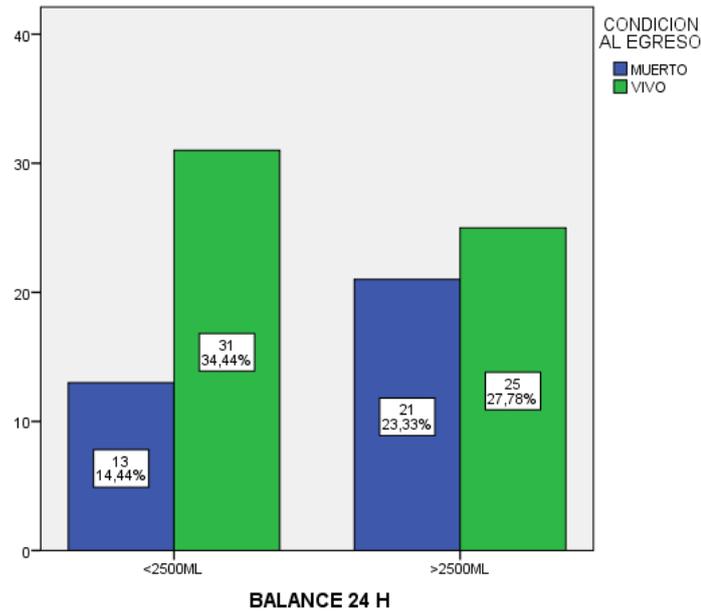


Figure 7. Distribución de la mortalidad en UCI según el balance hídrico acumulado en las 24 horas.

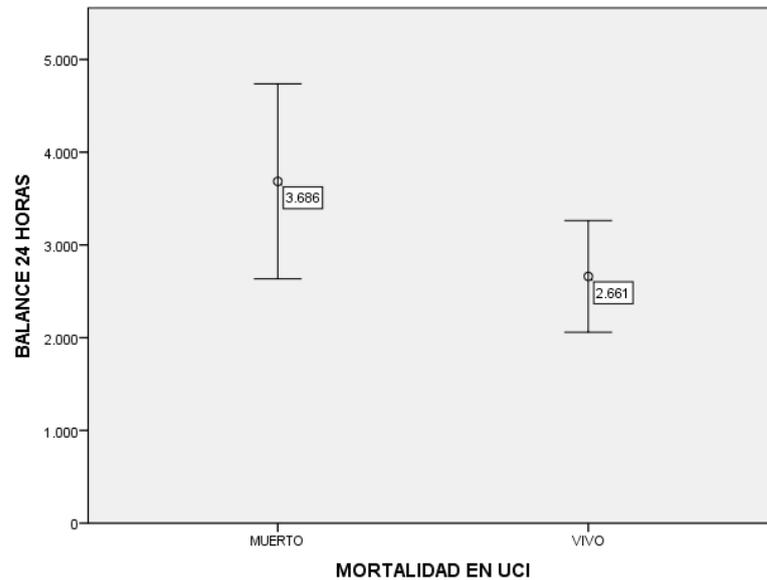


Figure 8 Relación de la mortalidad en UCI con el balance hídrico positivo de las primeras 24 horas de reanimación. Nótese que la distribución de ambas barras llega a solaparse

Con respecto a la mortalidad a los 28 días, el balance hídrico positivo a las 24 horas mayor 2.500mL, no tuvo mayor impacto OR 1,57; IC 95%, 0,68-3,63; con $p=0,28$ no significativa.

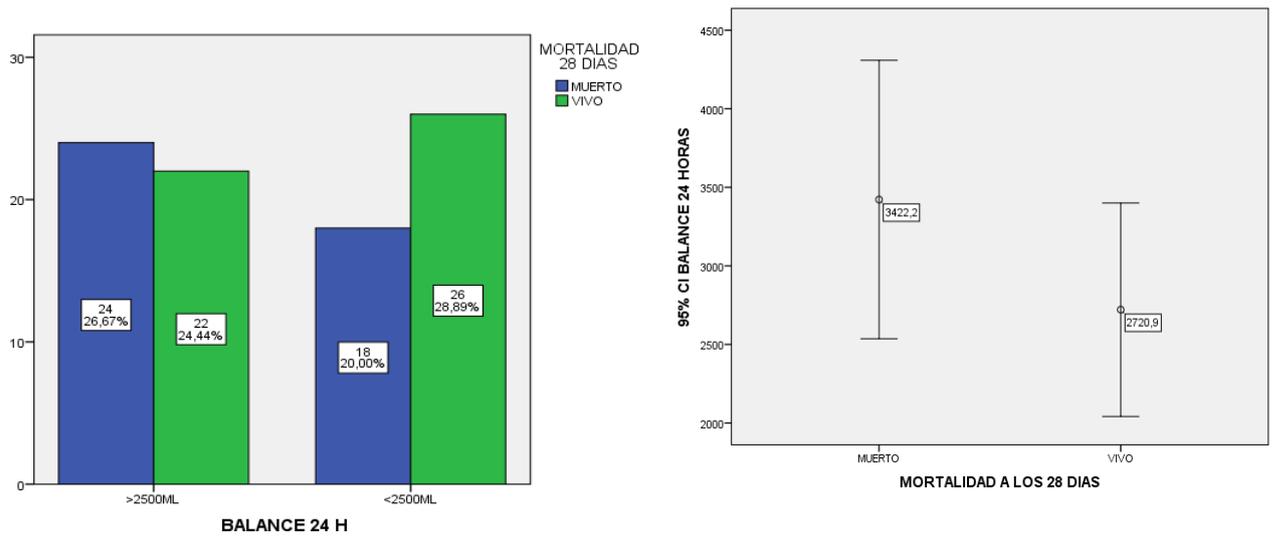


Figure 9 Izq. Distribución de mortalidad a los 28 días, de acuerdo al balance hídrico de las 24 horas. Der. Diferencia del balance hídrico acumulado a las 24 horas y la mortalidad a los 28 días.

- BALANCE HÍDRICO A LAS 72 HORAS

Tabla 5 Odds Ratio para mortalidad en UCI y características de los pacientes de acuerdo al cuartil de balance hídrico en 72 horas

BALANCE 72 HORAS	EDAD Años (DS)	SEXO HOMBRE	APACHE II DS	SOFA DS	MORTALIDAD	OR	IC	p
<4000ML (44)	55 (18)	39%	21 (7)	9 (3)	20%			
4000-8000M (35)	46 (20)	37%	22 (7)	10 (4)	46%	3.27	1.22 - 8.81	0.02
8000-12000 (6)	55 (11)	50%	27 (7)	11 (3)	83%	19.4	2.01 - 187.95	0.01
>12000 (5)	65 (12)	60%	27 (7)	11 (3)	80%	15.6	1.54 - 156.8	0.02

El balance hídrico a las 72 horas está relacionado como factor de riesgo para la mortalidad en UCI, como puede observarse en cada cuartil por encima de los 4.000mL de balance positivo. Siendo los cuartiles 3 y 4 con la más alta mortalidad >80%, comparado con el grupo 1 (20%) y 2 (46%). Los scores APACHE II y SOFA fueron más altos en los grupos 2, 3 y 4.

Tabla 6 Odds Ratios para mortalidad en UCI y características de los pacientes de acuerdo al balance hídrico acumulado en 72 horas

GRUPOS BALANCE 72 HORAS	EDAD Años (DS)	SEXO Hombre	APACHE II	SOFA	MORTALIDAD EN UCI	OR	IC 95%	P
<4000ML (44)	55 (18)	17(38.6%)	21 (7)	9 (3)	9(20.5%)	4.63	1.82 – 11.79	0.001
>4000ML (46)	55 (12)	19 (41.3%)	25 (7)	11 (3)	25(54.3%)			

En el análisis de balance hídrico acumulado positivo a las 72 horas, tomando como corte los 4.000mL de balance, también se encontró relación con la mortalidad en UCI, con un OR 4.63, IC 65% 1.82-11.79, $p=0.001$; además se encontró que el grupo de no sobrevivientes tuvo una media de balance 6476.3mL vs 3096.9mL del grupo sobreviviente, con una diferencia de media 3379.34mL; IC 95% 2054.24 – 4704.43; $p<0,01$.

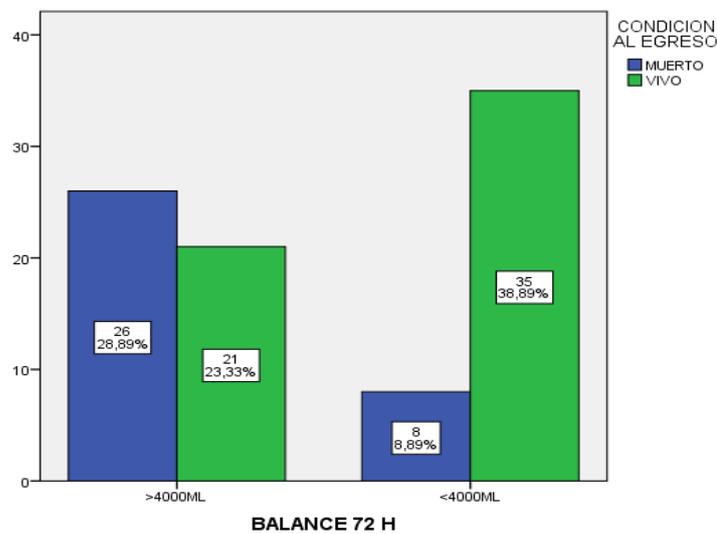


Figure 10 Distribución de la mortalidad en UCI de acuerdo al balance hídrico positivo a las 72 horas.

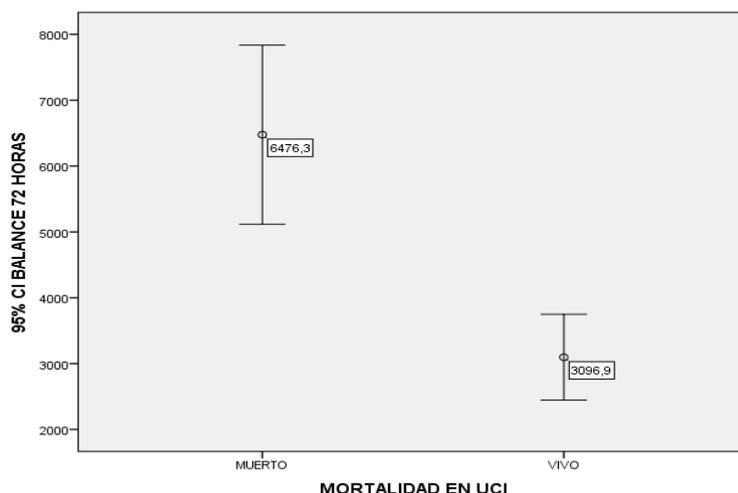


Figure 11 Distribución de las medias de balance hídrico acumulado a las 72 horas en relación a la mortalidad en UCI. Se observa que las barras no se solapan entre sí.

El balance hídrico positivo a las 72 horas mayor 4000mL, tuvo una gran significancia en relación a la mortalidad al día 28; siendo un factor de riesgo con una OR 5.64; IC 95%, 2.26 – 14.04, con una $p=0.002$. En relación a los pacientes que sobrevivieron se encontró una media de balance 2975.56mL vs 5971.29mL en los no sobrevivientes; con una diferencia de media de 2995.72mL, con un IC 95% 1676.78 – 4314.67; $p=0.000$).

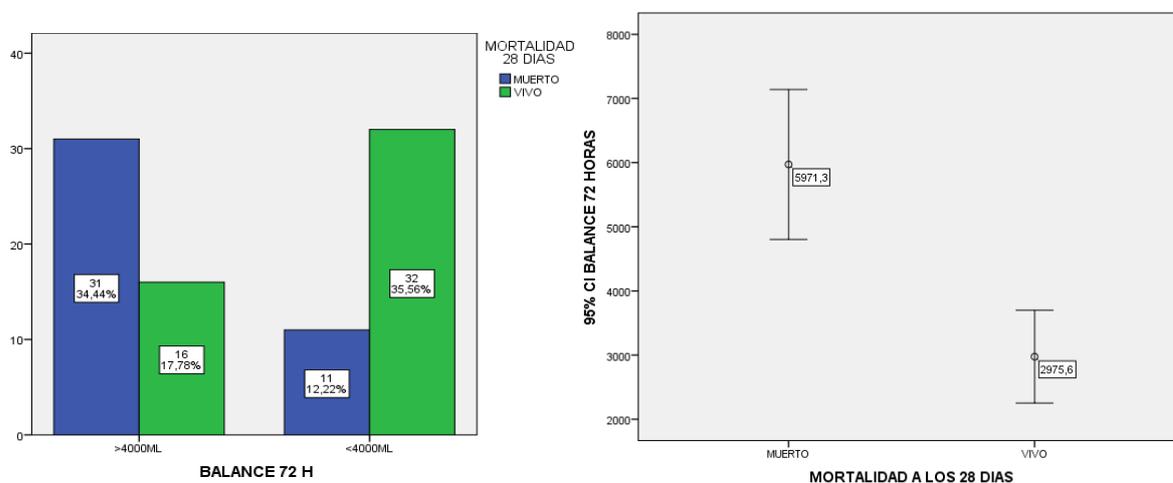


Figure 12 Izq. Distribución de mortalidad a los 28 días, de acuerdo al balance hídrico de las 72 horas. Der. Diagrama del balance acumulado a las 72 horas con respecto a la mortalidad al día 28.

- DÍAS DE VENTILACIÓN

En cuanto a los días en ventilación mecánica, el tiempo promedio de ventilación fue de 11.8 días (+- 7.6). En el análisis del tiempo de ventilación mecánica y el balance acumulado de 72 horas, la correlación de Pearson fue de 0.37 con una $p = 0.000$; que se interpreta como baja correlación, pero estadísticamente significativo. En el análisis de cuartiles del balance hídrico de 72 horas, el grupo 3 y 4 tuvieron el mayor número de días en ventilación, 18; frente a los 10 días del grupo 1 y 13 días del grupo 2.

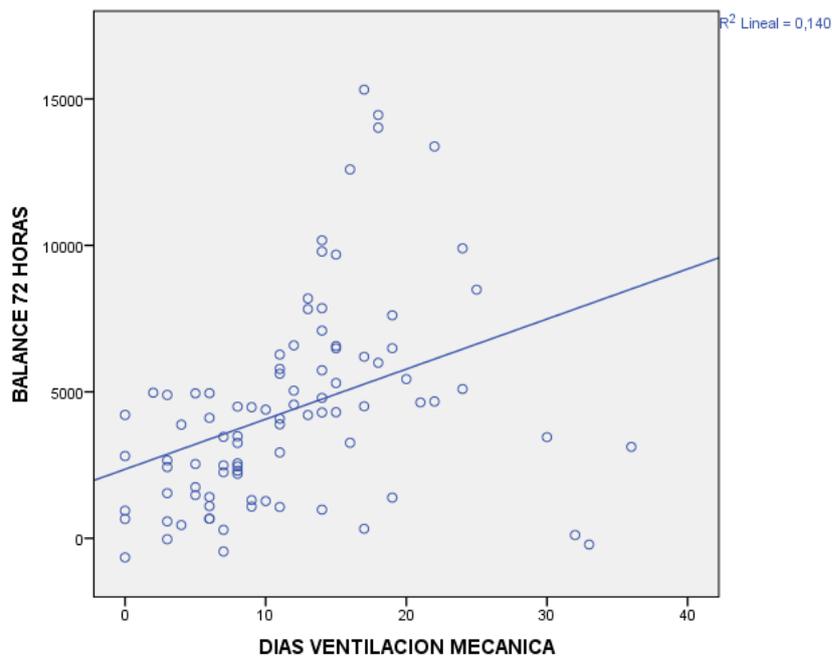


Figure 13 Diagrama de dispersión de la relación entre los días de ventilación mecánica y el balance hídrico de 72 horas.

- ESTANCIA EN UCI

El promedio de días en UCI fue de 15.1 días (+- 8.8). La correlación de Pearson para el balance hídrico vs el tiempo en UCI fue de 0.296, con una $p = 0.005$, indicando nuevamente baja correlación, pero significancia estadística. En el análisis de cuartiles del balance hídrico de 72 horas, el grupo 3 y 4 tuvieron más días de ventilación (21 y 20 respectivamente) frente a los 13 días del grupo 1 y 16 días del grupo 2.

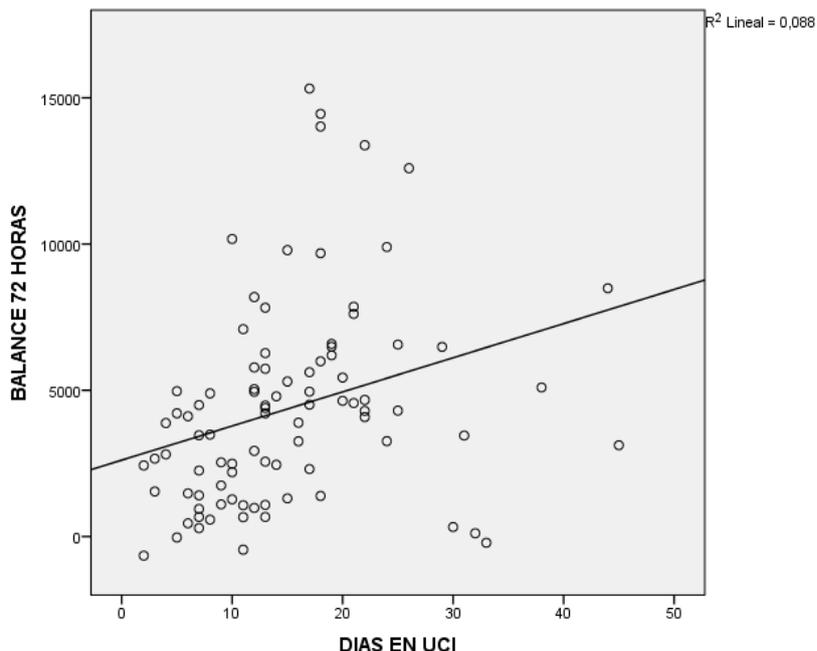


Figure 14 Diagrama de dispersión de la relación entre los días en UCI y el balance hídrico de 72 horas.

EVIDENCIA DE MANEJO DE REANIMACIÓN HÍDRICA

Durante la estrategia de reanimación precoz del paciente con sepsis, se encontró que hasta un 60% de los pacientes se presentaban con tensión arterial media menor de 65 mm Hg, llevando a una reanimación mucho más intensiva usando para ello bolos de reanimación hídrica iniciales mayores a los que estandariza la literatura médica, es decir mayor a 30ml/Kg de peso (68.89%) sin mayor impacto en la mortalidad en nuestro estudio comparados con el bolo recomendado de 20-30ml/Kg (OR 1.8; IC 95%, 0.51 -6.39; p=0.36); sin embargo estos bolos de fluidos más elevados también los recibieron pacientes con TAM mayor a 65mm Hg.

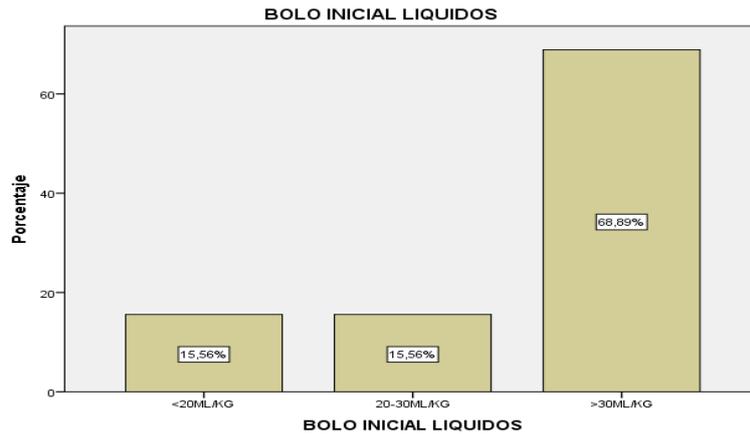


Figure 15 Porcentaje de pacientes de acuerdo al bolo inicial de fluidos que reciben en la reanimación precoz.

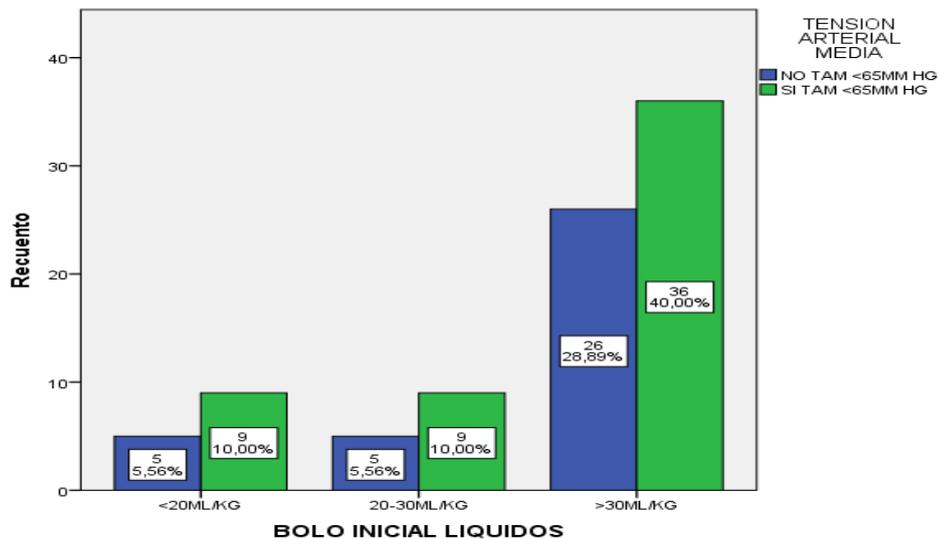


Figure 16 Distribución de los bolos iniciales de reanimación hídrica de acuerdo a la tensión arterial media

El uso de vasopresores durante la reanimación precoz de los pacientes con choque séptico, ocurrió por igual en los 3 grupos reanimados con diferentes volúmenes de bolos iniciales, hasta un 75.56% de los paciente usaron por lo menos una droga vasopresora, sin embargo se evidenció que el número de vasopresores aumentó en aquellos pacientes que recibieron más de 30ml/Kg de peso.

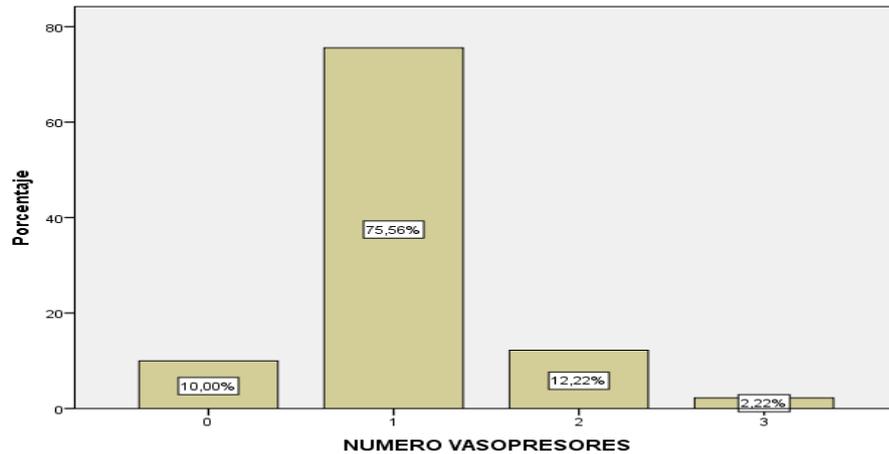


Figure 17 Distribución por porcentaje del número de vasopresores usados durante la reanimación hídrica inicial en pacientes con choque séptico.

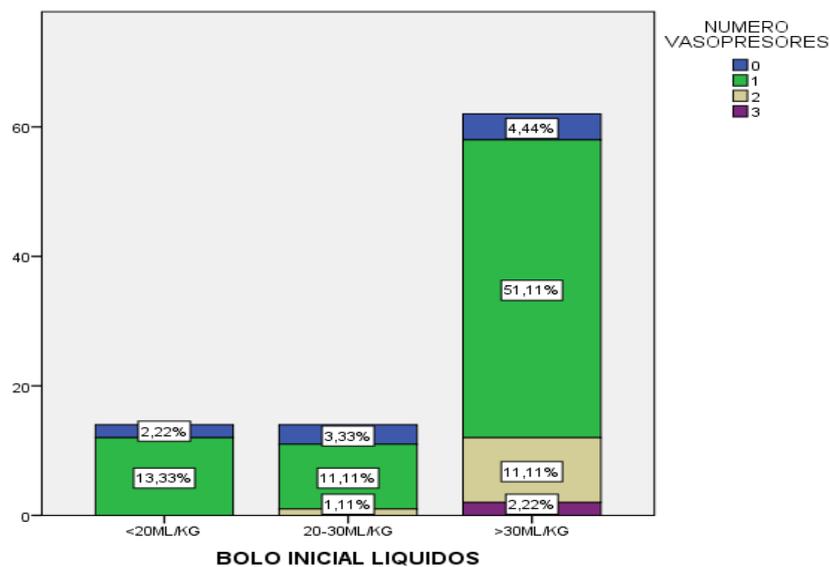


Figure 18 Distribución por porcentaje del número de vasopresores usados según el bolo de reanimación hídrica inicial.

Otros parámetros de la estrategia de la reanimación temprana de la sepsis que se observaron fueron el uso de inotrópicos 12.2% con un OR 2.18; IC 95% 0.61 - 7.81; $p= 0.23$, la transfusión de hemoderivados 41.1% (OR 0.45; IC 95% 0.18-1.11; $p= 0.08$) y la administración de antibióticos durante la primera hora del diagnóstico del cuadro séptico 45.56% (OR 2.41; IC 95%, 0.99-5.87; $p=0.05$).

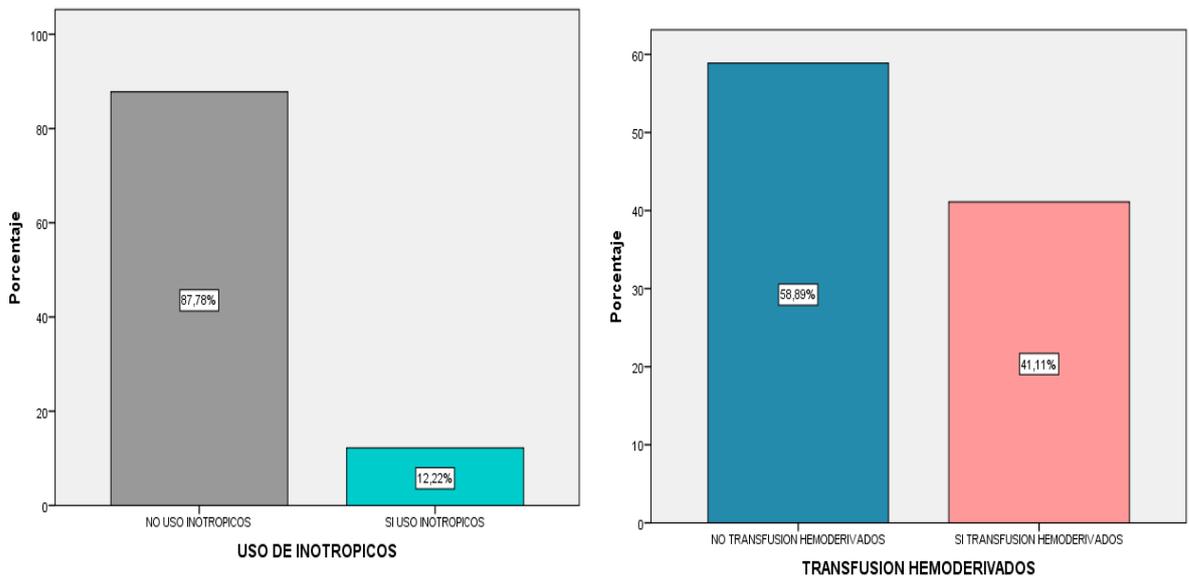


Figure 19 Distribución por porcentajes del uso de inotrópicos y de la transfusión de hemoderivados durante la reanimación temprana del paciente séptico.

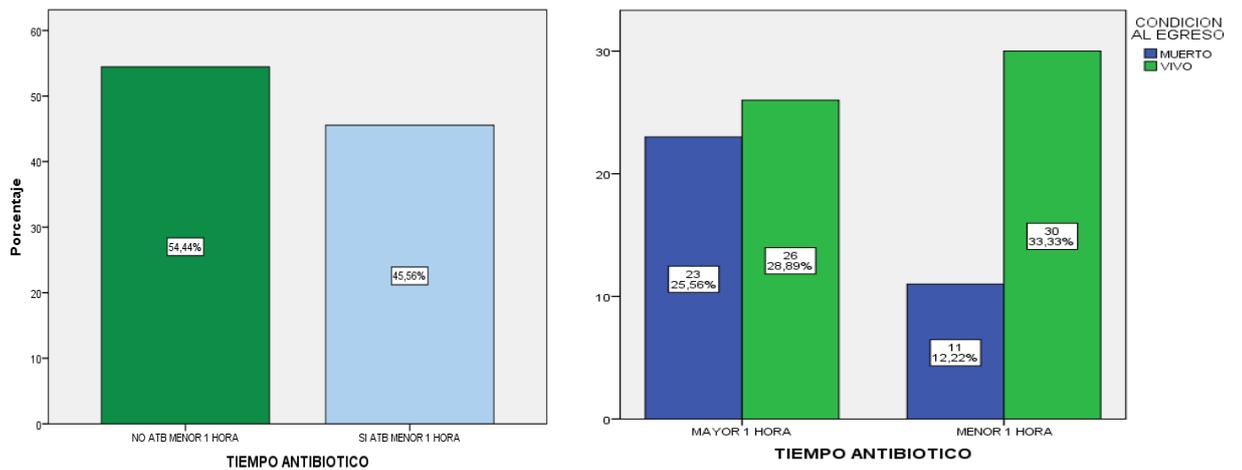


Figure 20 Izq. Distribución por porcentajes del uso de antibióticos durante la primera hora en la reanimación temprana del paciente séptico. Der. Distribución del tiempo de administración de antibióticos según la condición de egreso del paciente

A pesar de que la estrategia de antibioticoterapia durante la primera hora del diagnóstico de sepsis ha demostrado tener un impacto en la disminución de la mortalidad, ya que hay un aumento en 8.5% en la mortalidad por cada 6 horas de retraso en el inicio de antibióticos o un incremento de 7.6% en la mortalidad por cada hora de retraso desde el momento del diagnóstico (2); nuestro estudio encontró que recibir antibiótico luego de 1 hora de realizado el diagnóstico de sepsis es un factor de riesgo para un mal resultado (OR 2.41; IC 95%, 0.99-5.87; $p=0.05$).

Cuando se relaciona el tiempo de antibióticos con el balance acumulado en 72 horas, se encuentra que en el grupo de pacientes que recibieron antibióticos en la primera hora, los que fallecieron lograron un balance hídrico muy positivo (6613mL) vs los que sobrevivieron (2781mL), siendo el balance hídrico positivo un factor de riesgo para mal resultado pese a recibir antibióticos en la primera hora OR 3.5; IC 95% 0.83 – 14.83; $p=0.089$, pero sin significancia estadística probablemente por el tamaño de la muestra.

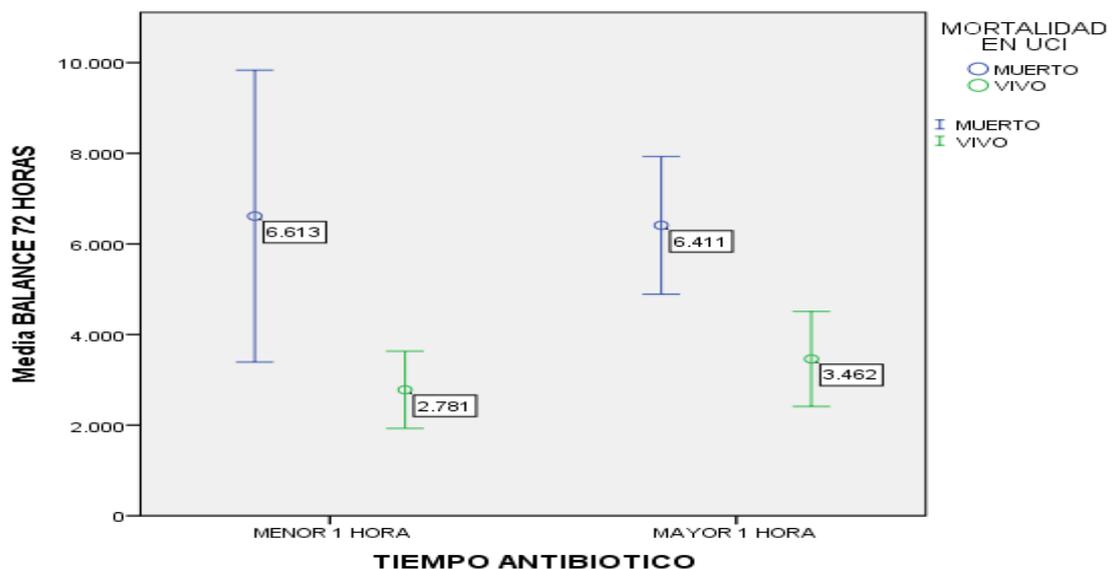


Figure 21 Distribución de los balances hídricos acumulados en 72 horas en relación al tiempo de antibiótico recibido y la condición de egreso.

EVIDENCIA CLINICA DE SOBRECARGA HÍDRICA

Entre las complicaciones relacionadas al balance hídrico, destacan las renales (66.7%), cardíacas (13.3%) y pulmonares (8.9%). En el análisis de la presencia de falla renal se evidenció que en el grupo que realizaron falla renal y requirieron hemodiálisis la media de balance hídrico a las 72 horas fue de 4788.82mL frente a los que no necesitaron diálisis que fue de 3543.07mL, con una diferencia de medias 1245.75mL, IC 95% -271.30 – 2762.80; $p=0.106$. Pero halló que en relación al balance acumulado en 72 horas nuestros pacientes con un balance neto mayor 4000mL presentaron falla renal en un 76.09% vs lo que no la presentaron 23.91% (OR 2.59; IC 95%, 1.05-6.40, $p= 0.04$); aunque en lo que se refiere a la relación entre el balance hídrico positivo y el requerimiento de soporte dialítico no se evidenció significancia estadística (OR 0.39; IC 95% 0.12-1.30; $p= 0.13$).

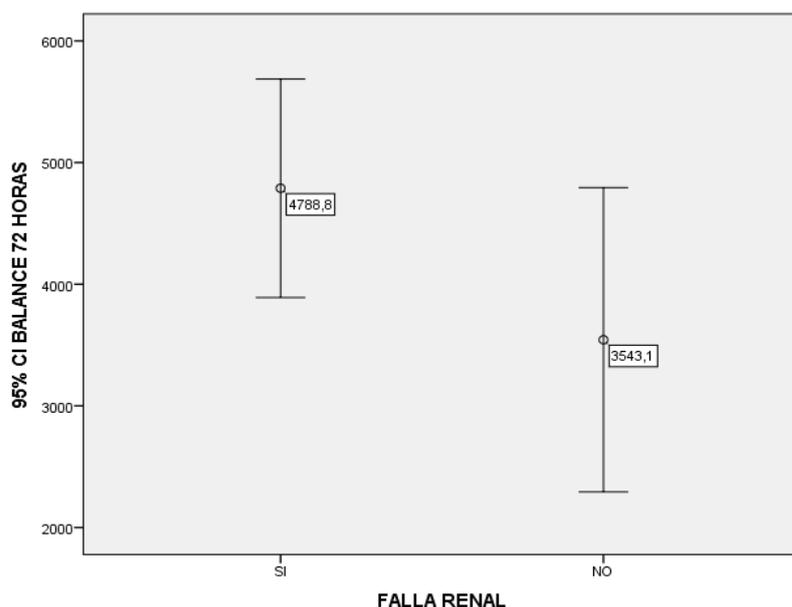


Figure 22 Relación entre la presencia de falla renal y el balance neto de 72 horas.

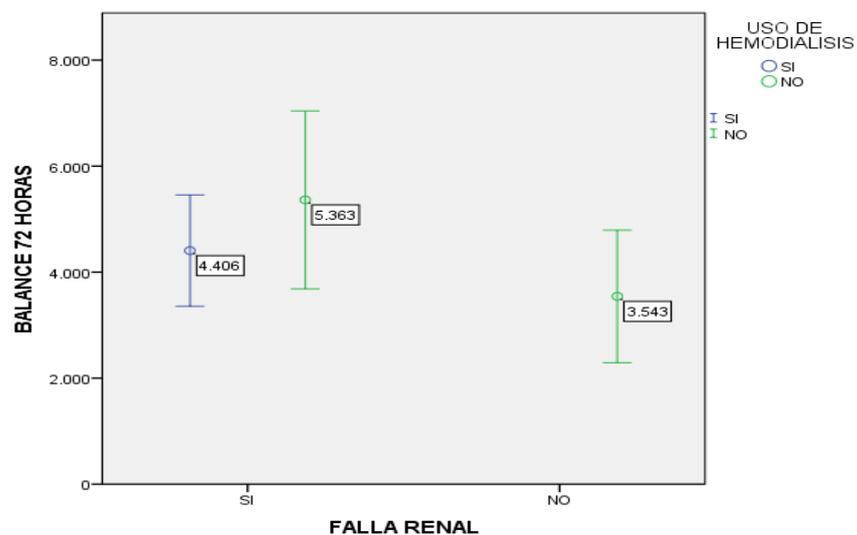


Figure 23 Relación entre los pacientes con falla renal y uso de hemodiálisis y el balance neto de 72 horas.

En los trastornos circulatorios asociados a la sobrecarga hídrica se observa la disfunción cardíaca, que en nuestra población en estudio tuvo una incidencia del 13.3% (OR 1.33; IC 95%, 0.39-4.55; $p= 0.65$), y relacionada al balance hídrico total de 72 horas esta complicación se presentaba con una media de balance de 4915.92mL, pero con poca diferencia (625.79mL; IC 95% -1973.55 -3225.13; $p=0.61$) con aquellos pacientes que no la presentaban que tenían una media de 4290.13mL

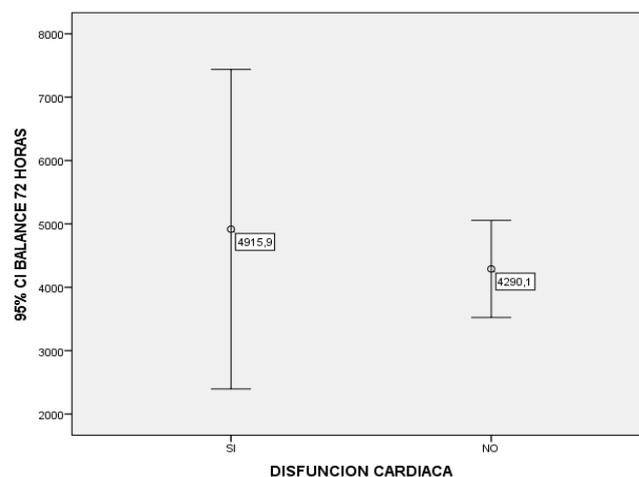


Figure 24 Relación entre el balance hídrico de 72 horas y la presencia de disfunción cardíaca.

En relación a la lesión pulmonar inducida por sobrecarga hídrica, hubo menos casos en nuestro estudio (8.9%), y fue mucho más frecuente en los paciente con balance hídrico menor de 4000mL, por lo que no fue estadísticamente significativa (OR 0.91; IC 95%, 0.21-3.87; p=0.89).

PROPUESTA DE MANEJO Y RESUCITACION INICIAL EN PACIENTES SÉPTICOS.

Como se pudo detallar anteriormente el protocolo de manejo y resucitación inicial de pacientes sépticos resulta un verdadero desafío que debe ser individualizado de acuerdo a los requerimientos de cada uno de los enfermos; pero apegado a estándares internacionales en las guías propuestas hasta la actualidad. Por lo tanto, se debería iniciar con un bolo de carga de hidratación adecuado al peso del paciente y guiado por metas tales como el aclaramiento de lactato o signos de monitorización hemodinámica, que pueden ser valorados de manera más precisa con parámetros dinámicos o ecografía a la cabecera del paciente. Escoger la solución cristaloides adecuada para cada caso. En segundo lugar, determinar el momento idóneo del inicio del soporte vasopresor o inotrópico, la necesidad de transfusión de hemoderivados o incluso el uso de coloides que limitaría el uso de una terapia hídrica excesiva. En tercer lugar, evaluar de forma seriado parámetros bioquímicos como lactato, saturación venosa central, delta arterio-venoso de CO₂, estado acido-base o signos de baja perfusión tanto clínicos (confusión, taquicardia, hipotensión) como físicos (oliguria, livideces). Y por último y no menos importante seleccionar el momento oportuno en el cual hay que iniciar la desresucitación. En base a nuestra investigación y resultados obtenidos logramos simplificar todas las metas de manejo y tratamiento en base al siguiente algoritmo.

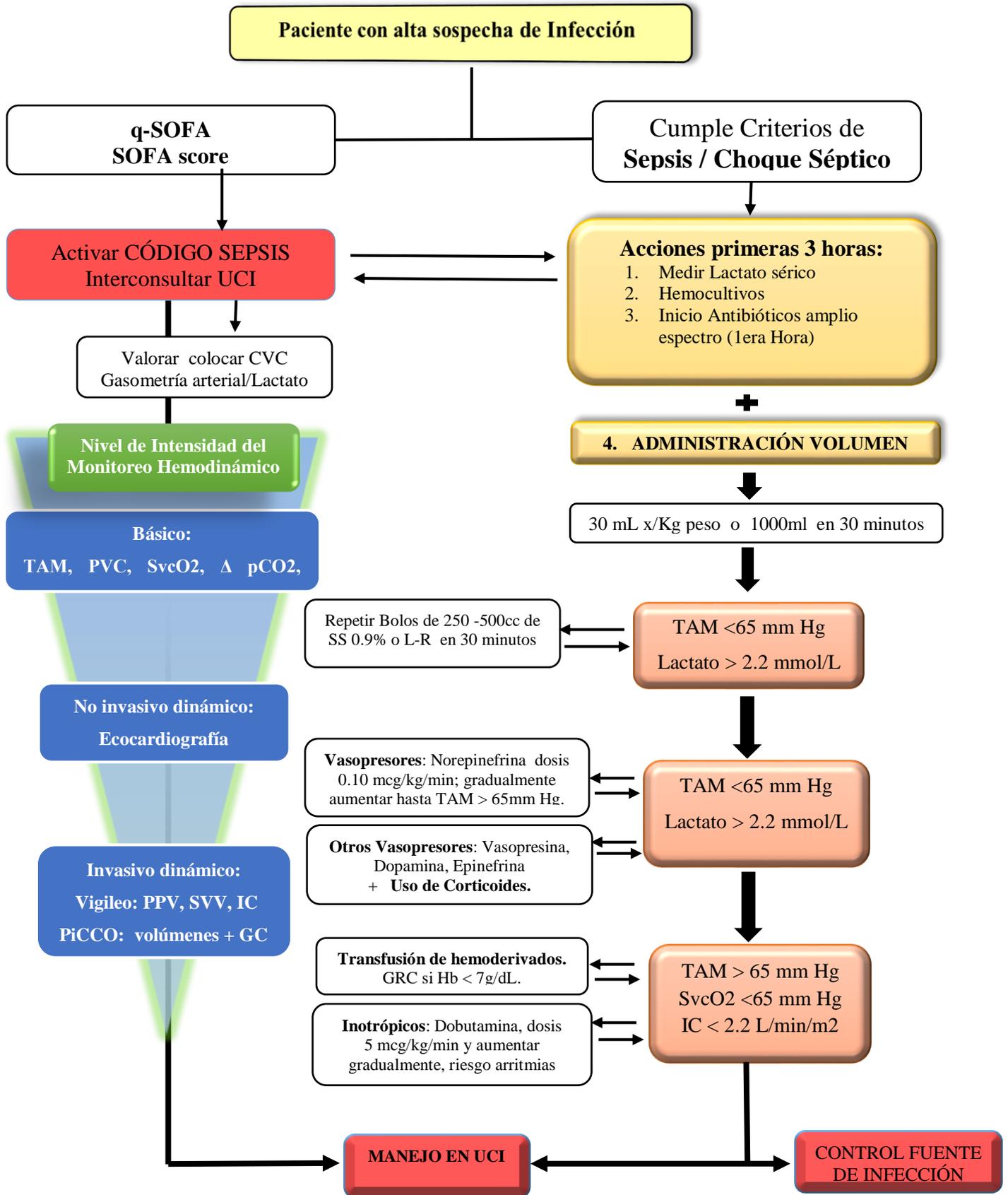


Figure 25. Algoritmo del manejo y monitoreo de la reanimación hídrica inicial en pacientes sépticos. CVC (catéter venoso central), TAM (tensión arterial media), PVC (presión venosa central), SvcO2 (saturación venosa central de oxígeno), ΔpCO_2 (diferencia arterio-venoso de presión parcial de CO2), EPP (elevación pasiva de piernas), PPV (variabilidad de presión de pulso), SVV (variabilidad de volumen sistólico), IC (índice cardiaco), GC (gasto cardiaco). Elaborado por Abrigo José - Pazmiño Christian

CAPÍTULO 6

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio se basa en determinar la mortalidad durante el manejo de pacientes con sepsis y/o choque séptico asociada a balance hídrico positivo hasta el tercer día de inicio del cuadro, ingresados al servicio de emergencia del Hospital Luis Vernaza durante un período de 18 meses basados en las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis y similar a otras investigaciones relacionadas con el tema, se trata de un análisis retrospectivo con un número pequeño de pacientes. Este proyecto demuestra que un balance positivo diario de fluidos y acumulado hasta 72 horas (período estudiado de balance hídrico) incrementa la mortalidad en 2.003 y 4.63 veces respectivamente y se constituye como un factor predictor de malos resultados y complicaciones diversas en pacientes con sepsis/choque séptico. El total de balance hídrico positivo es clasificado en cuartiles hasta las 72 horas, con la connotación de que los pacientes continúan recibiendo bolos de fluidos en los días subsiguientes al final de esta determinación que inciden directamente en el balance neto final al alta de cuidados intensivos. Distribuidos al tercer día en la siguiente subdivisión de cuartiles con una media de balance de <4.000ml cuartil uno, 4.000 – 8.000ml en el cuartil dos con una mortalidad del 46% y una OR de 3.27 (IC 95%, 1,22 – 8,81; p: 0.02), 8.000 – 12.000ml en el cuartil tres con una mortalidad de 83% y OR de 19.4 (IC 95%, 2.01 – 187.9; p: 0.01) y superior a 12.000ml en el cuartil cuatro con una mortalidad de 80% y OR 15.6 (IC 95% 1.54 – 156.8; p: 0.02); difiriendo ligeramente de los resultados de Sadaka et al. A diferencia de la revisión sistemática realizada por Molla y colaboradores donde el balance positivo al alta de los pacientes afectados por sepsis incremento en 1,7 veces la mortalidad en comparación con aquellos que tuvieron una terapia restrictiva de fluidos; sin embargo, otros estudios en contrapartida detallan no asociación entre balance hídrico positivo y mortalidad atribuido al efecto de contar con una muestra pequeña de pacientes sépticos. Hecho que difiere con nuestros hallazgos, en el que a pesar de contar con una muestra pequeña se

obtuvieron resultados estadísticamente significativos (72). La mortalidad a los 28 días para la sobrecarga hídrica de 72 horas (OR 5.64; IC 95%, 2.26 – 14.04, con una $p=0.002$) también se encuentra estadísticamente significativa a diferencia de la calculada por balance hídrico positivo a las 24 horas (OR 1.57; IC 95%, 0.68-3.63, con una $p=0.28$). Datos comparables con los estudios de Bellomo, Kelm, Broftain y colaboradores.

Contrariamente a lo expuesto, durante la reanimación inicial, la fluidoterapia se constituye como uno de los pilares fundamentales del manejo de estos pacientes hoy por hoy (en conjunto con el inicio oportuno de la cobertura antibiótica, control de la fuente de infección, inicio de soporte vasopresor y asistencia respiratoria mecánica de manera temprana según las necesidades al momento de presentación) representando un gran reto de manejo en este paradigma (sobrecarga de fluidos y mortalidad); y como manifiesta Boyd y colaboradores en su investigación no existen estudios que sustenten con evidencia una dosis de fluidoterapia específica que direcciona esta terapéutica y menos en que momento discontinuarla (8).

Este proyecto se limita a pacientes con cuadros de sepsis y/o choque séptico y a la fecha existen escasos estudios observacionales y retrospectivos que avalen la influencia de la sobrecarga hídrica con mortalidad y complicaciones. Barmparas y colaboradores confirmaron en su estudio que existe la tendencia de menor estadía y mortalidad en pacientes posquirúrgicos si desde el primer día de internación se tiene como objetivo una terapia hídrica mucho más restrictiva o encaminada a administrar los requerimientos de fluidos cuando sean estrictamente necesarios (69).

Resultados y análisis concordantes se obtuvieron en el análisis tanto de Micek como Sadaka y colaboradores en el año 2013 en el cual pudo comprobarse que la fluidoterapia positiva actúa como factor independiente

que incrementa la severidad de la enfermedad e influencia los resultados de forma negativa; comparable a lo demostrado en la presente investigación en la que nuestro análisis univariado demuestra que el balance hídrico positivo mayor de 4.000 de los cuartiles dos, tres y cuatro presentan menores tasas de sobrevida.

El uso de soporte vasopresor también se incrementa en aquellos pacientes que tienen mayor sobrecarga de fluidos (utilizado en un 90% de los pacientes), de esta manera aquellos que no sobrevivieron y que requirieron más de 2 drogas vasoactivas (14%), recibieron una mayor cantidad de volumen de reanimación, hallazgos consistentes con Kelm, Broftain y colaboradores donde la utilidad de vasopresores fue menor al 70% y que difieren de Micek et al que detallaron una utilidad de vasopresores en 100% de los pacientes.

La estancia hospitalaria media de nuestros pacientes es de 15.1 días en el presente estudio y está influenciada por el balance hídrico positivo. Comprobándose que aquellos pacientes que tuvieron mayor balance neto de fluidos en promedio permanecen 16 días de estancia, en comparación a aquellos con terapia restrictiva o en los que se intensificó el balance hídrico negativo en la fase de desresucitación con una media de días de estancia de 13, es decir 3 días adicionales; hecho de relevante importancia y que se encuentra por encima de estudios como el de Kelm y colaboradores en el que solo presentan una media superior de 0.59 y 0.39 días a las 24 horas y en aquellos que presentaron balance hídrico persistente respectivamente.

El incremento del tiempo de permanencia en ventilación mecánica también es uno de los hallazgos de nuestra investigación, aunque con mayor dispersión de los datos, baja correlación, pero estadísticamente significativa. Así los pacientes con un balance hídrico positivo acumulado a las 72 horas desde su diagnóstico presentan en promedio 8 días

adicionales de asistencia respiratoria mecánica en los cuartiles 3 y 4 que aquellos que tienen una terapia hídrica restrictiva o ubicada en el cuartil 1 de nuestro proyecto.

Aunque no fue uno de los objetivos de nuestro estudio, se comprueba lo ya evidenciado en diferentes análisis retrospectivos que establece el incremento de la mortalidad si existe un retraso de la administración del antibiótico por encima de 1 hora (2), de esta manera más de la mitad de nuestros pacientes (54.44%) recibieron antibióticos luego de la primera hora de diagnóstico de sepsis, la mortalidad en relación al tiempo de la administración de antibióticos fue 25.56% en el grupo que recibió pasada la primera hora el antibiótico vs 12.22% en el grupo que recibió dentro de la primera hora, por lo que recibir antibiótico luego de 1 hora de hecho el diagnóstico de sepsis en nuestro estudio se presenta como un factor de riesgo para un mal resultado (OR 2.41; IC 95%, 0.99-5.87; $p=0.05$). Cuando se relaciona el tiempo de antibióticos con el balance acumulado en 72 horas, se encuentra que el grupo de pacientes que reciben antibióticos en la primera hora y logran un balance hídrico positivo ($>6.613\text{mL}$) fallecen vs los que sobreviven y tienen una terapia de fluidos restrictiva (2.781mL), siendo el balance hídrico positivo un factor de riesgo para mal resultado pese a recibir antibióticos en la primera hora. OR 3.5; IC 95% 0.83 – 14.83; $p=0.089$, pero sin significancia estadística probablemente por el tamaño de la muestra.

El desarrollo de nuevas disfunciones orgánicas es superior en los grupos de pacientes que reciben mayor cantidad de fluidos con un balance positivo en los cuartiles 3 y 4; así falla renal aguda (66.7%), disfunción cardíaca (13.3%) e injuria pulmonar aguda (8.9%), comparables a diversos estudios en los que se muestra una asociación del balance hídrico positivo y el desarrollo de injuria renal aguda con significancia estadística para esta última. Larsson, Zhang y colaboradores pusieron de manifiesto más del 50% de interurrencia con falla renal aguda asociada y que en

pacientes sépticos se convierte en un factor de riesgo que de forma independiente incrementa la mortalidad. Mitchell et al por su parte demostraron que incidir en el manejo con terapia restrictiva de volumen o a través de terapias de reemplazo renal disminuye los días de estancia como la mortalidad asociada. Esta investigación, demuestra que los pacientes que desarrollaron injuria renal por sobrecarga hídrica y que fueron sometidos a hemodiálisis, tienen una mortalidad menor que aquellos que no recibieron dicha terapia considerándose aquí como un factor de protección, aunque sin significancia estadística (OR 0.39; IC 95% 0.12-1.30; p= 0.13).

En el año 2012 Boyd y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo del estudio VASST (Ensayo de vasopresina en choque séptico por sus siglas en inglés) para determinar la mortalidad posterior a la reanimación hídrica en pacientes con choque séptico determinando que un balance positivo de 11 litros al 4 día posterior a la resucitación con fluidos determinaba un incremento en la mortalidad de manera significativa (73).

La evidencia actual demuestra que múltiples posibles causas se encuentran implicadas en el desarrollo de estas complicaciones y que tienen como base fundamental el proceso inflamatorio secundario al desarrollo del cuadro séptico, que induce una serie de alteraciones a nivel de la microvasculatura tisular (glycocalyx endotelial), lo cual incrementa la permeabilidad de los vasos, provocando edema tisular, entrando en un ciclo continuo de fuga capilar con disminución relativa del volumen circulante efectivo (hipovolemia) y a su vez reiteradas cargas de volumen en pacientes sépticos (74). Esto a su vez promueve un efecto negativo a nivel de la perfusión tisular con el consiguiente edema, a nivel renal, pulmonar, cardíaco, abdominal provocando las disfunciones orgánicas subsecuentes ya mencionadas anteriormente (7), hecho corroborado por Micek y colaboradores en el año 2013 donde la excesiva reanimación con líquidos en paciente con sepsis contribuye al desarrollo de daño pulmonar

agudo, hipertensión/síndrome compartimental abdominal y/o edema cerebral.

Hasta la fecha las guías del SSC incluyen en su protocolo dentro de las primeras 3 horas de diagnóstico de sepsis a la resucitación hídrica inicial con una carga de fluidos de 30ml/kg. Rivers y colaboradores en el año 2001 en EGDT de forma aleatoria se reanimó con 5 litros de fluidoterapia en un período de 6 horas no demostrando diferencias en la mortalidad en relación al grupo control (3,5 lts.) y la influencia de dicha mortalidad por el balance hídrico positivo no formó parte de sus objetivos, aunque el balance inicial fue de 1,5 lts de diferencia, al final del estudio ambos grupos tuvieron un balance neto casi similar. Tres estudios en sitios diferentes sobre EGDT, fueron realizados con el propósito de demostrar el beneficio en cuestión de mortalidad, fallando en la determinación de su objetivo principal en relación al cuidado habitual. Cuestionando dicho resultado entre el rápido reconocimiento de la enfermedad o al conjunto de medidas terapéuticas utilizadas. En nuestros pacientes se encuentra que hasta un 60% de los pacientes se presentan con tensión arterial media menor de 65 mm Hg al momento del diagnóstico de sepsis, llevando a una reanimación mucho más intensiva usando para ello bolos de reanimación hídrica iniciales mayores a los que estandariza la literatura médica, es decir mayor a 30ml/Kg de peso (68.89%); sin embargo, estos bolos de fluidos más elevados también los reciben aquellos pacientes con valores de TAM por encima de ese punto de corte.

Las fortalezas de este proyecto radican en que se pudo llegar a un consenso por parte de los investigadores y tutor acerca de la cantidad y el tipo de fluidos que fue considerado como parte de balance hídrico positivo y que se relacionó tanto clínica como estadísticamente con la mortalidad y otras complicaciones ya mencionadas de forma similar al estudio de Kelm et al y que los datos obtenidos posterior al análisis univariado, semejan a estudios realizados en hospitales de complejidad alta como el nuestro. En

segundo lugar, para llegar al conocimiento científico en la base de nuestro manejo y objetivos, la investigación recopiló una serie de trabajos publicados hasta la actualidad tanto en idioma inglés como español. Por último, el manejo de nuestros pacientes se realizó en conjunto por médicos especialistas y médicos en formación de postgrado tanto de medicina interna como terapia intensiva.

Al igual que diferentes estudios a la fecha una de las principales limitantes de este estudio es en primer lugar que al tratarse de un análisis retrospectivo, depende si los datos ingresados en la historia clínica son los correctos y/o adecuados para la determinación y medición de las diferentes variables aplicadas. De la misma forma que el estudio de Sadaka, otra de las limitantes en el manejo de nuestros pacientes sépticos es la cobertura de las directrices proporcionadas en el SSC sean éstas la administración oportuna del antibiótico dentro de la primera hora o la determinación del aclaramiento del lactato inicial en controles subsecuentes. Y adicionalmente, a pesar de contar con un número alto de camas en el área de terapia intensiva (el mayor a nivel de ciudad) se trata de un área polivalente con una afluencia importante de pacientes que se reciben de otras áreas de menor complejidad que limita el ingreso de pacientes sépticos debido a la disponibilidad de espacio físico dando como resultado que muchos pacientes con cuadros de sepsis queden fuera de la presente investigación como resultado de nuestro criterio de exclusión menor a 72 horas en el área de emergencia y a que se desconoce el tipo de manejo posterior a ese intervalo de tiempo.

CAPÍTULO 7

7. CONCLUSIONES

A pesar de que la reanimación en el paciente con sepsis o choque séptico se basa en la administración de cargas y mantenimiento a base de cristaloides, hemoderivados y diversas drogas hasta la fecha dicha terapéutica no se encuentra exenta de riesgos, los cuales pueden llegar a convertirse en perjudiciales. El balance hídrico positivo durante la reanimación con pacientes sépticos demuestra un incremento en la mortalidad de forma independiente y varias complicaciones entre las cuales denotan con mayor importancia la injuria renal y la pulmonar aguda, que conllevan a su vez a un incremento en el tiempo de duración de la asistencia respiratoria mecánica, destete ventilatorio y por ende días de estancia hospitalaria.

Indiscutiblemente la propia fisiopatología de la sepsis y/o choque séptico nos llevan a la administración de fluidos, hecho relevante de su manejo; sin embargo, en la actualidad se dispone de gran cantidad de herramientas que permiten calcular con precisión la necesidad individual de cada paciente y la tolerancia que tendrá a dicha carga de volumen. Esto acarrea un análisis más exhaustivo del conocimiento de la dinámica cardíaca junto con el manejo del tipo, cantidad y repercusiones trascendentales al momento de ofrecer este coadyuvante en la terapéutica establecida.

El manejo convencional de la cantidad de fluidos queda delegado con la aparición de técnicas modernas que sirven para el cálculo de la potencial respuesta del paciente, criterio aplicado en aquellos que se encontraban críticamente enfermos y que permiten el uso de variables dinámicas de respuesta a fluidos y que cumplen los prerrequisitos para su utilización. Por otro lado, el inicio oportuno del soporte vasopresor no fue una de los logros durante el manejo de estos pacientes y puede acarrear la

realización de nuevas investigaciones que determinen el tiempo ideal de inicio del mismo y cuál sería su repercusión en la administración de fluidos a cuadros de sepsis y su mortalidad.

Aunque existen diversas complicaciones relacionadas al balance hídrico, una de las más importantes y observadas en esta investigación es la falla renal aguda y el requerimiento dialítico, demostrando un beneficio en la evolución clínica del paciente de una terapia restrictiva o de balance negativo gracias a la terapia de reemplazo renal.

El tipo y la cantidad de fluidos también representan una gran controversia al momento de la reanimación de dichos cuadros y nos invita a la realización de nuevas investigaciones para la exclusión de la asociación de la mortalidad al balance hídrico positivo o a la acidosis hiperclorémica sobre todo al realizar las cargas de fluido con solución salina isotónica (0.9%).

Este estudio refuerza la premisa que los pacientes manejados en la institución cuentan con tratamiento basado en criterios actualizados, realizados con evidencia científica y que no difieren de otros similares realizados en hospitales del mismo orden jerárquico a nivel mundial. A la fecha del presente estudio no se cuenta con un protocolo de manejo propio en nuestra institución acerca de la reanimación de los pacientes sépticos y un plan de desresucitación intensiva en el momento que dicho paciente supere la inestabilidad y se encuentre apto para desembarazarse del exceso de fluidos.

CAPÍTULO 8

8. RECOMENDACIONES

Este estudio ha tenido al final dos objetivos adicionales, el primero es dar a conocer en un primer vistazo la realidad del manejo integral de los pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis o choque séptico a la Unidad de Cuidados Intensivos y observar de una manera más clara el cumplimiento o no de los protocolos para el manejo precoz de la sepsis. Aún quedan muchas estrategias por mejorar en especial en lo que se refiere a resucitación inicial con fluidos guiada por metas, inicio precoz de antibioticoterapia correctamente indicada, monitorización hemodinámica y de respuesta a fluidos; el personal del Servicio de Medicina Crítica se mantiene en una constante actualización de conocimientos en guías y protocolos de manejo de sepsis y aplicación de los mismos de una manera eficiente y con calidad, en la práctica clínica.

El segundo objetivo fue permitirnos recomendar la creación de un protocolo institucional o guías de práctica clínica, sobre el diagnóstico y manejo integral de la sepsis; ajustada a nuestra disponibilidad de recursos como a los estándares internacionales y de los órganos rectores de la salud a nivel nacional. Una aproximación a este objetivo sería un algoritmo en la resucitación inicial y precoz de fluidos del paciente séptico, en el cual se destaque una vez realizado el diagnóstico de sepsis o choque séptico, ya sea en el servicio de emergencia o en las salas de hospitalización; la rapidez y eficacia con el cual se instaura este algoritmo. Similar a otros protocolos de calidad como el de Neumonía cero de nuestra institución, se debería llegar a un consenso de trabajo multidisciplinario (intensivistas, internistas, cirujanos, personal de enfermería, terapeutas respiratorios) para lograr una correcta difusión y adecuada puesta en práctica del mismo.

Las directrices de este algoritmo recomendado y expuesto en el capítulo de resultados, no difieren mucho de recomendaciones dentro de protocolos y guías de práctica clínica de amplia difusión mundial y validada en numerosos estudios en grupos de pacientes críticos, sin embargo 2 situaciones se deben destacar en su estructura y corresponden al rápido inicio de bolos de carga de hidratación de acuerdo al peso del paciente y el monitoreo hemodinámico escalonado para evitar la sobrecarga hídrica que debe realizar el personal médico que diagnostica e inicia el manejo del paciente séptico, ya que en este último punto existen retrasos en la toma de decisiones y acciones y con ello se agrega mayor mortalidad a dicha patología.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Vol. 45, Critical Care Medicine. 2017. 486-552 p.
2. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: Insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. Crit Care [Internet]. 2016;20(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1288-3>
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368–77.
4. Jiang L, Zhang M, Jiang S, MA Y. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. Scand J Trauma Resusc Emerg Med [Internet]. 2016;24(1):23. Available from: <http://www.sjtrem.com/content/24/1/23>
5. Aneman A, Vieillard-Baron A. Cardiac dysfunction in sepsis. Intensive Care Med. 2016;42(12):2073–6.
6. Bloch A, Berger D, Takala J. Understanding circulatory failure in sepsis. Intensive Care Med. 2016;42(12):2077–9.
7. Mitchell KH, Carlbom D, Caldwell E, Leary PJ, Himmelfarb J, Hough CL. Volume overload: Prevalence, risk factors, and functional outcome in survivors of septic shock. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(12):1837–44.
8. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. Crit Care Med [Internet]. 2011;39(2):259–65. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingp>

age&an=00003246-201102000-00003

9. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care*. 2013;17(5).
10. Brotfain E, Koyfman L, Toledano R, Borer A, Fucs L, Galante O, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016;34(11):2122–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.07.058>
11. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: A conceptual model. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014;113(5):740–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aeu300>
12. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid resuscitation in septic shock: The effect of increasing fluid balance on mortality. *J Intensive Care Med*. 2014;29(4):213–7.
13. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* [Internet]. 2014;46(5):361–80. Available from: <http://czasopisma.viamedica.pl/ait/article/view/40299>
14. Loflin R, Winters ME. Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2017;35(1):59–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.001>
15. McDermid RC. Controversies in fluid therapy: Type, dose and toxicity. *World J Crit Care Med* [Internet]. 2014;3(1):24. Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v3/i1/24.htm>
16. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death.

- Shock. 2015;43(1):68–73.
17. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. *Surg Infect (Larchmt)* [Internet]. 2018;19(2):117–25. Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/sur.2017.278>
 18. Perner A, Gordon AC, De Backer D, Dimopoulos G, Russell JA, Lipman J, et al. Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1958–69.
 19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):762–74.
 20. Gupta RG, Hartigan SM, Kashiouris MG, Sessler CN, Bearman GML. Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: Current evidence and future directions. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-1011-9>
 21. Sociedad Argentina Terapia Intensiva S. TERAPIA INTENSIVA. 5TA ed. Buenos Aires: Panamericana; 2015. 1688 p.
 22. Rodríguez A, Bodi M, do Pico JL, Restrepo M. *Medicina Intensiva Bases fisiopatológicas del tratamiento*. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2013. 412 p.
 23. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2017;97(6):1339–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.07.003>
 24. Angus DC(1), Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G CJ, MR. P. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303–10.
 25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(2):580–637. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingp>

age&an=00003246-201302000-00024

26. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Gomà G, et al. Cost-effectiveness of the surviving sepsis campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med.* 2011;37(3):444–52.
27. Gobatto ALN, Besen BAMP, Azevedo LCP. How can we estimate sepsis incidence and mortality? *Shock.* 2017;47:6–11.
28. Carbajal-Guerrero J, Cayuela-Domínguez A, Fernández-García E, Aldabó-Pallás T, Márquez-Vácaro JA, Ortiz-Leyba C, et al. Epidemiología y pronóstico tardío de la sepsis en ancianos. *Med Intensiva.* 2014;38(1).
29. Neira RAQ, Hamacher S, Japiassu AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PLoS One.* 2018;13(4):1–15.
30. Ortiz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiología de la sepsis en unidades de cuidado intensivo en Colombia. *Biomédica* [Internet]. 2013;34(1):40. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/1439>
31. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10141):75–87. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
32. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34(2):344–53.
33. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549–60.
34. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the

- critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):267–72.
35. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances in Management. *Adv Ther*. 2017;34(11):2393–411.
 36. Esper RC. Anestesiología. *Rev Mex Anesthesiol*. 2007;30(3):165–71.
 37. Benoit Vallet ER and GL e. Venous oxygen saturation as a physiologic\transfusion trigger. *Crit Care*. 2010;14(213).
 38. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2218–25.
 39. Ortiz G. Transporte de oxígeno y evaluación de la perfusión tisular. *Acta Colomb Cuid intensivo*. 2014;14(1):05–33.
 40. Garnacho-Montero J, Fernández-Mondéjar E, Ferrer-Roca R, Herrera-Gutiérrez ME, Lorente JA, Ruiz-Santana S, et al. Cristaloides y coloides en la reanimacion del paciente critico. *Med Intensiva*. 2015;39(5).
 41. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2543–51.
 42. Cecconi M, Pinsky MR. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring . Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795–815.
 43. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness : an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(111):1–11.
 44. Nickson C. Fluid Challenge. *Line Fastlane*. 2017;6–8.
 45. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge ? *Curr Opin Crit Care*. 2011;17:290–5.
 46. Carrillo AL, Sala MF, Rodr A. El papel del cat eter de Swan-Ganz en la actualidad. *Med Intensiva*. 2010;34(3):203–14.

47. Mullen J Van Der, Wise R, Vermeulen G, Moonen P, Malbrain MLNG. Assessment of hypovolaemia in the critically ill. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(2):150–9.
48. Marik PE, Cavallazzi R. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*. *Crit Care Med.* 2013;41(7).
49. Osman D, Ridel C. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. *Crit Care Med.* 2007;35(1):64–8.
50. Coudray A, Romand J-A, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med.* 2005;33(12).
51. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med.* 2004;32(3):691–9.
52. Cherpanath T. Basic concepts of fluid responsiveness. *Netherl Hear J.* 2013;21:530–6.
53. Quilis AA, Soria JM, Miguel J, Íñigo A, Bermejo PG. Monitorización hemodinámica no invasiva o mínimamente invasiva en el paciente crítico en los servicios de urgencias y emergencias. *Emergencias.* 2015;27:1–10.
54. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, et al. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017;1–8.
55. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico . Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados nola Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Espa ~ de Medicina Intensiva , Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva.*

- 2014;38(3):154–69.
56. Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(0).
 57. Guerin L, Monnet X, Teboul J. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2013;27(2):177–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2013.06.002>
 58. López-Herce J, Urbano J. Nuevos métodos de monitorización hemodinámica clínica y bioquímica. *Rev Española Pediatr*. 2011;67(2):73–6.
 59. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring &. *Med Intensiva*. 2011;35(9):552–61.
 60. Marik PE, Baram M. Noninvasive Hemodynamic Monitoring in the Intensive Care Unit. *Crit Care Clin*. 2007;23:383–400.
 61. Chew MS. Haemodynamic monitoring using arterial waveform analysis. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(3).
 62. Mok KL. Make it SIMPLE: enhanced shock management by focused cardiac ultrasound. *J Intensive Care* [Internet]. 2016;4(51). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-016-0176-x>
 63. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010;23(7):685–713. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

64. Jabot J, Teboul J-L, Richard C. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009;35:85–90.
65. Boyd JH, Sirounis D. Assessment of adequacy of volume resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(5):424–7.
66. Monteiro J, Goraksha S. 'ROSE concept' of fluid management: Relevance in neuroanaesthesia and neurocritical care. *J Neuroanaesth Crit Care* [Internet]. 2017;4(1):10. Available from: <http://www.jnaccjournal.org/text.asp?2017/4/1/10/197435>
67. Fisher J, Douglas JJ, Linder A, Boyd JH, Walley KR, Russell JA. Elevated Plasma Angiopoietin-2 Levels Are Associated With Fluid Overload, Organ Dysfunction, and Mortality in Human Septic Shock. *Crit Care Med.* 2018;44(11):2018–27.
68. Zhang L, Chen Z, Diao Y, Yang Y, Fu P. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* [Internet]. 2015;30(4):860.e7-860.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.03.025>
69. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: A prospective observational study. *J Crit Care* [Internet]. 2014;29(6):936–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.023>
70. Vincent J, Backer D De. Circulatory Shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726–34.
71. Malbrain MLNG, Regenmortel N Van, Saugel B, Tavernier B De, Gaal PJ Van, Boyau OJ, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2018;8(66). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>
72. Bereket M, Davari M, Kebriaeezadeh A, Mojtahedzadeh M. Fluid

volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *J Crit Care* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.08.018>

73. Russell J, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(9).
74. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, Gaudio AR De, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care*. 2015;19(26):1–7.

10. ANEXOS.

10.1. Hola de recolección de datos.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Historia Clínica:
Fecha de Ingreso:/...../..... Fecha de Ingreso a UCI:...../...../.....
Sexo: Masculino Femenino
Edad:
Peso:.....Kg
APACHE II:.....
SOFA SCORE:.....

Comorbilidades:

Diabetes mellitus Hipertensión Arterial Cirrosis Inmunodepresión Otras

Diagnóstico:

Foco infeccioso:

Pulmonar Urinario Abdominal Partes blandas Neurológico Ginecológico

Tensión Arterial Sistólica (ingreso):/..... mm Hg

Tensión Arterial media (TAM): mm Hg

Bolo Inicial de líquidos de reanimación por Kg de peso:

<20mL x/kg 20-30mL x/kg >30mL x/kg

Valor de Lactato: 3 horas:mmol/L 6 horas:mmol/L

Antibiótico en 1ra hora: Si No

Vasopresores: Ninguno Norepinefrina Epinefrina Dopamina Vasopresina

Inotrópicos: Ninguno Dobutamina Milrinone Levosimendan

Transfusiones Hemoderivados con Hto<30%: Si No

LIQUIDOS REANIMADOS EN 24 HORAS			LIQUIDOS REANIMADOS EN 72 HORAS		
INGRESOS	EGRESOS	NETO	INGRESOS	EGRESOS	NETO

Complicaciones por la Sobrecarga hídrica:

Renales: Falla Renal: Si No Uso Hemodiálisis: Si No

Cardiacas: Disfunción Cardíaca: Si No

Pulmonares: Lesión Pulmonar Aguda: Si No:

Días en Ventilación Mecánica:

Días en UCI:.....

Fecha Alta UCI:/...../.....

Condición al alta: Vivo Muerto Fecha de muerte:...../...../.....

10.2. Consentimiento de Comité de Científico del Hospital Luis Vernaza para la realización del presente trabajo de titulación.



HLV-DOF-CC-039
Guayaquil, 28 de Diciembre de 2018

Doctor
José Luis Abrigo Robles
Investigador Principal

Doctor
Christian Roberto Pazmiño Dueñas
Investigador Principal
Ciudad.

Estimados Doctores:

Me permito informar a ustedes que el Proyecto **"MORTALIDAD ASOCIADA A BALANCE HÍDRICO POSITIVO DEBIDO A LA REANIMACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS Y/O CHOQUE SÉPTICO. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA. ABRIL 2017 – SEPTIEMBRE 2018"**, con fecha 06 de diciembre de 2018, fue aprobado por el Comité Científico, con el fin de que se lleve a cabo dentro del Hospital Luis Vernaza.

Solicito a usted comunicar al Comité el inicio, ejecución del proyecto y cualquier circunstancia que se observe mientras se efectúa el proyecto a su cargo.

Atentamente,


Dr. Enrique Uraga Pazmiño
Presidente Comité Científico
euruga@jbgue.org.ec
PBX 256300 Ext. 3029

Copia: Dr. Joseph Mc Dermott Molina - Director Técnico
Dr. Rodoifo Farrán Jaime - Jefe del Departamento de Docencia Hospitalaria
Dr. Daniel Tettamanti Miranda - Jefe del Departamento de Investigación Médica
Lcda. María Elena Bestidas - Coordinadora del Departamento de Archivo Clínico y Estadística.

EU/Enka D.