

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA**

TEMA:

NIVEL DE BALANCE HÍDRICO COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN
MULTIORGÁNICA EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN
TERAPIA INTENSIVA DE LOS HOSPITALES PABLO ARTURO SUÁREZ,
EUGENIO ESPEJO, DOCENTE DE CALDERÓN Y ENRIQUE GARCÉS ENTRE
SEPTIEMBRE DEL 2018 Y AGOSTO DEL 2019

AUTORES:

MD. JULIO ANDRES CORREA ALVARADO

MD. TERESA CATALINA PILCO VIVANCO

DIRECTOR: GUSTAVO DEL POZO SÁNCHEZ. MD., MPH.

DIRECTOR METODOLÓGICO: DR. CARLOS ENRIQUE CARRERA REYES

M.Sc.

Quito, 2019

AGRADECIMIENTO

A Nicolás y Diana quienes me han apoyado durante esta etapa de mi vida. Al Dr. Gustavo del Pozo por apoyarnos en finalizar nuestro postgrado.

Julio Andrés Correa Alvarado MD.

A Dios, porque sus tiempos son perfectos, a mis padres Henry y Teresa, mis hermanos Rebeca y Daniel por el inmenso sacrificio que me convirtió en lo que soy, y por enseñarme que siempre se debe caminar un poco más, aunque todo parezca perdido. A mi esposo por caminar conmigo y ser apoyo en los momentos más difíciles. A Julio mi compañero de tesis, por su paciencia. A nuestro director de tesis por compartir su conocimiento.

Catalina Pilco Vivanco MD.

DEDICATORIA

A mi familia.

Julio Andrés Correa Alvarado MD.

A mi amada hija Amelie, quien es una bendición en mi vida.

Catalina Pilco Vivanco MD.

RESUMEN

Introducción: la administración de fluidos es una medida común para la reanimación inicial en pacientes con sepsis y shock séptico, sin embargo, esta estrategia puede causar sobrecarga de líquidos con una mayor morbilidad y mortalidad. El objetivo de este estudio es determinar un nivel de líquido que podría estar asociado con la disfunción orgánica.

Metodología: se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 339 pacientes críticos con sepsis y shock séptico en unidades de cuidados intensivos mixtos de cuatro hospitales en Quito-Ecuador, se evaluó la falla orgánica con el puntaje de evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) al ingreso, 24 y 72 horas, se exploraron las asociaciones mediante análisis de regresión logística univariante y multivariante.

Resultados: La falla orgánica al ingreso fue del 69.6%, a las 72 horas el 51.9% desarrolló una nueva falla orgánica. El balance de líquidos en el grupo con falla orgánica fue mayor que el grupo sin ella (2.18 L vs. 3.94 L; $p < 0.0001$); los balances positivos se asociaron independientemente con el desarrollo de disfunción orgánica, $OR_{adj} = 1.40$ (IC 95%: 1.27 - 1.57; $p < 0.0001$), los volúmenes mayores de 4L a las 72 horas tenían capacidad discriminatoria (AUC: 0.68). Los sistemas orgánicos más comprometidos por la sobrecarga de líquidos fueron: respiratorio, coagulación y renal ($p < 0,0001$).

Conclusiones: un balance positivo de líquidos a las 72 horas se asocia con el desarrollo de una nueva disfunción orgánica. Los sistemas más afectados fueron: respiratorio, coagulación y renal.

Palabras Clave: *Balance Hídrico, Terapia de fluidos, Síndrome de disfunción multiorgánica, Escala secuencial de evaluación de disfunciones orgánicas, Falla Renal, Falla Respiratoria, Disfunción Neurológica, Trastornos de las Plaquetas Sanguíneas.* (Fuente: DeCS - BIREME).

SUMMARY

Introduction: Fluids administration is a common measure for initial resuscitation in patients with sepsis and septic shock, however, this strategy can cause fluid overload with increased morbidity and mortality. The aim of this study is to determine a fluid level that could be associated with organic dysfunction.

Methodology: A prospective cohort study was conducted on 339 critically ill patients with sepsis and septic shock in mixed intensive care units of four hospitals in Quito-Ecuador, organic failure was evaluated with the sequential organ failure assessment score (SOFA) at admission, 24 and 72 hours, associations were explored using univariate and multivariate logistic regression analysis.

Results: Organic failure at admission was 69.6%, at 72 hours 51.9% developed a new organic failure. The fluid balance in the group with organic failure was higher than the group without it (2.18 L vs. 3.94 L; $p < 0.0001$); positive balances were independently associated with the development of organic dysfunction, $OR_{adj} = 1.40$ (95% CI: 1.27 - 1.57; $p < 0.0001$), volumes greater than 4L at 72 hours had a discriminatory capacity (AUC: 0.68). The organic systems most compromised by fluid overload were respiratory, coagulation and renal ($p < 0.0001$).

Conclusions: A positive fluid balance at 72 hours is associated with the development of new organic dysfunction. The most affected systems were respiratory, coagulation and renal.

Key Words: *Fluid Balance, Fluid Therapy, Multiple Organ Dysfunction Syndrome, Sequential Organ Failure Assessment Scores, Renal Failure, Respiratory Failure, Neurologic Dysfunction, Blood Platelet Disorders.* (Source: MeSH - NLM).

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	2
DEDICATORIA	3
RESUMEN	4
TABLA DE CONTENIDOS	6
TABLA DE FIGURAS	9
CAPÍTULO I	12
1. INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO II	14
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1. ANTECEDENTES	14
2.2. SEPSIS, CHOQUE SEPTICO Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA.	15
2.2.1. DEFINICIONES.....	15
2.2.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.	16
2.3. MANEJO HIDRICO EN SEPSIS	16
2.4. BALANCE HIDRICO Y SOBRECARGA DE FLUIDOS	20
2.4.1. DEFINICIONES.....	20
2.4.2. MOVIMIENTO DE FLUIDOS CORPORALES	20
2.5. SOBRECARGA DE FLUIDOS EN CHOQUE SÉPTICO Y MORTALIDAD	27

2.6. MANEJO HIDRICO GUIADO POR OBJETIVOS.....	29
2.7. FALLO DE ORGANOS ASOCIADO A SOBRECARGA HÍDRICA	32
2.7.1. DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR	33
2.7.2. DISFUNCIÓN NEUROLOGICA.....	34
2.7.3. FALLA RENAL	35
2.7.4. FALLO DE COAGULACION.....	37
2.7.5. DISFUNCIÓN HEPÁTICA.....	38
2.7.6. FALLO RESPIRATORIO.....	38
<i>CAPÍTULO III</i>	39
3. METODOLOGÍA	39
3.1. MATERIALES Y MÉTODOS.....	39
3.2. POBLACIÓN Y DISEÑO.	39
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	40
<i>CAPÍTULO IV</i>.....	41
4. RESULTADOS.....	41
4.1. BALANCE HÍDRICO.....	44
4.1.1. BALANCE ENTRE GRUPOS	46
4.1.2. CAMBIO DE BALANCE HÍDRICO.....	48
4.1.3. EVALUACIÓN PONDERAL	51
4.2. ANÁLISIS POR DISFUNCIONES.....	52
4.2.1. DISFUNCIÓN HEMODINÁMICA.	54
4.2.2. DISFUNCIÓN RESPIRATORIA.....	54

4.2.3.	FALLA EN COAGULACIÓN	55
4.2.4.	DISFUNCIÓN NEUROLOGICA.....	57
4.2.5.	DISFUNCION RENAL	57
4.2.6.	DISFUNCIÓN HEPÁTICA.....	59
CAPÍTULO V		60
5.	DISCUSIÓN	60
CAPÍTULO VI		64
6.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	64
6.1.	CONCLUSIONES.....	64
6.2.	RECOMENDACIONES	64
BIBLIOGRAFÍA.....		66
ANEXOS.....		80

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Fases del fluido durante el shock.....	18
Figura 2. Representación esquemática fuerzas de Starling.....	22
Figura 3. Glicocálix endotelial y capa de superficie endotelial.	24
Figura 4. Ecuación de Starling Revisada.	25
Figura 5. Estructura de glicocálix endotelial sano y degradación durante la sepsis. .	26
Figura 6. El círculo vicioso de la reanimación del shock séptico.....	29
Figura 7. Efectos fisiopatológicos de la sobrecarga de líquidos en la función del órgano terminal.	32
Figura 8. Relación entre delirio y sobrecarga de fluidos.	35
Figura 9. Relación interconectada entre lesión renal aguda y sobrecarga de líquidos.	36
Figura 10. La sobrecarga de líquidos y el edema intersticial en IRA.	37
Figura 12. Presencia de fallas orgánicas consideradas al alcanzar puntajes ≥ 2 puntos en el score de SOFA en cada una de las categorías evaluadas, realizadas al ingreso, 24 y 72 horas.	44
Figura 13. Balance hídrico desde el ingreso, 24 y 72 horas con barras de error.....	46
Figura 14. Cambio de balance entre el ingreso y la valoración a las 72 horas, entre grupos con y sin disfunción.	49
Figura 15. Curva ROC para la predicción de acuerdo al balance absoluto.....	50
Figura 16. Curvas ROC para la predicción de acuerdo al cambio en el balance a las 72 horas (72h).	50

Figura 17. Porcentaje de pacientes con falla orgánica nueva en pacientes con balance positivo (BP: > 0 L), y balance neutro o negativo (BN ≤ 0 L), valorados entre el ingreso y las 72 horas de seguimiento.	53
Figura 18. Curva ROC para predicción de nueva falla respiratoria con el cambio de balance a las 72 horas (72h).	55
Figura 19. Curva ROC para predicción de nueva falla en coagulación (disminución en el conteo de plaquetas) con el cambio de balance a las 72 horas (72h).	56
Figura 20. Curva ROC para predicción de nueva falla renal con el cambio de balance a las 72 horas (72h).	58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. El concepto ROSE evitando la sobrecarga de líquidos.....	17
Tabla 2. Acrónimo de las cuatro D del tratamiento con antibióticos y líquidos.....	19
Tabla 3. Métodos de evaluación de respuesta a fluidos.....	31
Tabla 4. Resumen de las características demográficas de base en la muestra de estudio.....	42
Tabla 5. Resumen de las fallas orgánicas en la muestra de estudio, de acuerdo al score de SOFA.....	42
Tabla 6. Resumen de las características de reanimación y balance hídrico de acuerdo al desarrollo de nueva falla orgánica.....	45
Tabla 7. Resumen del rendimiento diagnóstico del balance hídrico para la predicción de nueva falla orgánica, se indican además los puntos de corte sugeridos.....	47
Tabla 8. Resumen del desarrollo de nuevo fallo orgánico en el grupo general y de acuerdo al balance hídrico reportado entre el ingreso y las 72 horas de evolución, considerándose neutro ($\text{Balance} \leq 0\text{L}$) y positivo ($\text{Balance} > 0\text{L}$).....	53

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología potencialmente mortal causada por una respuesta alterada del huésped a la infección (Rhodes et al., 2017a; Singer et al., 2016). Su manejo incluye cargas hídricas con el fin de mejorar parámetros de perfusión y signos vitales (R. P. Dellinger et al., 2004, 2008). Este manejo sin embargo con lleva a un incremento significativo del balance hídrico (Bailey et al., 2014; Donald M. Yealy, 2014; Mouncey et al., 2015), mismo que está relacionado con incremento de mortalidad y morbilidad (Chao et al., 2018; Neyra et al., 2016; Sadaka & Juarez, 2014), así como el desarrollo de varias disfunciones orgánicas y lesiones deletéreas para el paciente (Desai et al., 2008; Nguyen et al., 2018; Vaara et al., 2012). A la fecha actual no existe un consenso a nivel mundial de la cantidad de líquidos considerada como perjudicial para los órganos del paciente (Hjortrup & Delaney, 2017), ni un estudio de referencia para conocer el manejo actual de líquidos en nuestro medio.

El exceso de fluidos prolonga el tiempo de estadía hospitalaria 11.5 vs 8.0 días, incrementa el uso de ventilación mecánica 47.1% vs 28.3% (Child et al., 2015), y aumenta los gastos directos por hospitalización que en Estados Unidos de América se estiman de hasta \$15,344 superior en relación a quienes no presentaron sobrecarga US\$42,386 vs US\$27,042 (Child et al., 2015), siendo un problema que requiere identificación y tratamiento.

Se han realizado múltiples investigaciones sobre disfunciones orgánicas en exceso de fluidos, Bouchard y Macedo estudiaron la asociación de injuria renal y proponen que un balance hídrico positivo sobre el 10% del basal se relaciona con injuria renal

adicional en pacientes con sepsis (Bouchard et al., 2009; Macedo et al., 2010; Neyra et al., 2016), existe además lesión pulmonar expresada como edema agudo de pulmón en pacientes con insuficiencia cardiaca asociada a sobrecarga hídrica (Murphy, Schramm, Doherty, Reichley, & Gajic, 2009), se ha reportado un consumo plaquetario de hasta 39% con cargas hídricas durante resucitación (Coats, Brazil, & Heron, 2006; Kozek-Langenecker, 2015).

A nuestro conocimiento no existen estudios en nuestro medio que busquen la asociación del balance hídrico con todas las disfunciones orgánicas, Ni existen estudios que nos ofrezcan un valor de fluidos considerado como perjudicial para el paciente.

Con estos antecedentes surge la pregunta ¿Cuál es el nivel de balance hídrico sobre el cual se desarrolla disfunción multiorgánica en pacientes adultos con sepsis y choque séptico en terapia intensiva?, por lo que nuestra investigación busca responder a esta pregunta, siendo nuestro objetivo principal el identificar el nivel de balance hídrico sobre el cual se desarrolla disfunción multiorgánica en pacientes con sepsis y choque séptico en terapia intensiva de los hospitales Pablo Arturo Suárez, Eugenio Espejo, Docente de Calderón y Enrique Garcés entre septiembre del 2018 y agosto del 2019.

Además, se busca reportar la variabilidad en la escala SOFA a las 24 y 72 horas, determinar el valor absoluto en mililitros por kilogramo de peso de balance hídrico que se asocia con incremento del puntaje SOFA, y finalmente identificar las disfunciones en los sistemas: cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, coagulación y hepático, derivadas de un balance hídrico positivo en pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES.

La fluido terapia se viene utilizando desde hace muchísimos años, su inicio se remonta al año 1829, con la segunda pandemia de cólera en india, que se extendió a Europa y Asia, O'Shaughnessy ya describía una importante pérdida de líquidos en esta enfermedad y que parte importante de la terapéutica era la reposición de los mismos con solución salina por vía intravenosa, cuya aplicación fue descrita por Roger Lewis en 1832 (Consett J., 1989). En 1830 R. Hermann y el Dr. Jaehnichen también examinó la sangre de las víctimas del cólera y descubrió que había una pérdida de agua intravascular de casi un 30%, su recomendación fue detener la pérdida de líquido en el intestino inyectando agua en las venas, práctica que fue realizada por Latta en pacientes con cólera durante el año de 1831 y 1832, luego de la muerte de Latta, los reportes indican que con la infusión intravenosa de líquidos la tasa de curación hospitalaria fue del 19%, con una mortalidad del 80%, esto para los pacientes con diagnóstico de cólera en estado de shock. Los malos resultados a esta terapia se atribuyó a que se usaba solo en aquellos que estaban al borde de la muerte, ya que este tratamiento no estaba ampliamente aceptado en aquel entonces, pero a inicios del siglo XX fue mundialmente aceptado como parte del manejo del shock hipovolémico, así como estados de hipotensión y posteriormente como pilar del manejo del coma diabético (Janakan & Ellis, 2013; Ogbu, Murphy, & Martin, 2015).

En lo referente al manejo de la sepsis y choque séptico a la fecha actual se mantiene la administración de fluidos como primera medida de manejo de hipotensión, las recomendaciones están basadas en el estudio realizado por Rivers en 2001 (R. Dellinger, 2013; R. P. Dellinger et al., 2004, 2008; Rhodes et al., 2017a). estudios PROCESS, ARISE y ProMISe, ensayos multicentricos controlados en los que se comparó la terapia temprana dirigida por objetivos vs un manejo conservador. Sin embargo, no se encontró una disminución de la mortalidad como Rivers había reportado en 2001, por el contrario, existió un incremento la cantidad de líquidos administrados durante la fase de reanimación en la terapia guiada por objetivos que osciló entre los 3 a 4 litros en las primeras 6 horas, hasta 13 litros a las 72 horas. (Bailey et al., 2014; Barnato et al., 2015; Mouncey, 2015; Yealy et al., 2014). Este balance positivo fue asociado con un incremento en la mortalidad en estudios posteriores (Cronhjort, Hjortrup, & Holst, 2016; Sirvent, Ferri, Baró, Murcia, & Lorenzo, 2015)

2.2. SEPSIS, CHOQUE SEPTICO Y DISFUNCIÓN ORGÁNICA.

2.2.1. DEFINICIONES

La sepsis es un síndrome que cursa con anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas que se manifiesta como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, mientras que el shock séptico es un estado de insuficiencia circulatoria aguda con sepsis e hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener presión arterial media sobre 65 milímetros de mercurio, lactato sérico mayor a 2 milimoles por litro pese a una adecuada reanimación hídrica (Singer, et al., 2016).

Una disfunción orgánica es un cambio agudo en la puntuación total de SOFA mayor o igual a 2 puntos como consecuencia de la infección, esta puntuación en un paciente que se desconoce disfunción orgánica preexistente se asume que es cero (Andaluz & Ferrer, 2017).

2.2.2. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

En unidades de cuidados intensivos de Norteamérica se reporta una incidencia de sepsis en la UCI que varía del 11,8% al 37,4%, con tasas de mortalidad entre el 35% y el 53,6% (tanto en el hospital como después de 30 días) (Ruiz & Castell, 2016), se estima que es la causa de un 50% de las muertes hospitalarias (Rhee et al., 2019),. En Colombia la mortalidad por sepsis es del 22% y en el caso de shock séptico del 46%(Rodríguez et al., 2011; Ruiz & Castell, 2016).

En nuestro país el instituto de estadísticas y censos no tiene registros de estas patologías, sin embargo la neumonía supera a los accidentes de tránsito con una tasa de muerte en la población general por 1000 habitantes adultos de 21.58 ocupando un sexto lugar en etiología de muerte en nuestro país, las infecciones de tracto urinario ocupan el octavo lugar con una tasa de 8.9, demostrando que las infecciones en nuestro medio ocupan un lugar importante en causa de mortalidad (INEC, 2014).

2.3. MANEJO HIDRICO EN SEPSIS.

Desde la investigación realizada por Rivers y con la implementación de la estrategia de manejo hídrico establecida en la campaña de sobrevida a la sepsis, los pacientes con sepsis y choque séptico reciben reanimación inicial con cristaloides a 30 ml/kg de peso como medida inicial, debido a los malos resultados asociados con balance

positivos durante la reanimación de la sepsis y choque séptico en 2014 se propone un modelo de reanimación hídrica que comprende 4 fases que son: Rescate, Optimización, Estabilización, Evacuación mejor conocida con el acrónimo ROSE (Malbrain et al., 2014). Las características de las cuatro fases de la reanimación propuestas por Malbrain se resumen en la Tabla 1 y Figura 1.

Tabla 1. *El concepto ROSE evitando la sobrecarga de líquidos.*

	RESUCITACIÓN	OPTIMIZACIÓN	ESTABILIZACIÓN	EVACUACIÓN
Secuencia de aciertos	Primer Acierto	Segundo Acierto	Segundo Acierto	Tercer Acierto
Periodo de tiempo	Minutos	Horas	Días	Días a semanas
Mecanismo subyacente	insulto inflamatorio	Isquemia y repercusión	Isquemia y reperfusión	Síndrome de aumento de la permeabilidad global
Presentación clínica	shock severo	Shock inestable	Ausencia de Shock o tratamiento del shock	Recuperación del shock, posible aumento del síndrome de permeabilidad global.
Meta	Manejo temprano de fluidos guiado por objetivos	Centrarse en el apoyo de órganos destinado a mantener la perfusión tisular	Manejo tardío conservador de fluidos	Remoción tardía de fluidos guiada por objetivos (de-resucitación)
Terapia de fluidos	Administración temprana con bolos de fluidos, guiada por índices de capacidad de respuesta de fluido	Bolos de líquido guiadas por índices de capacidad de respuesta de fluidos	Sólo para el mantenimiento y renovación periódica	Reversión del balance hídrico positivo, sea espontáneo o activo.
Equilibrio de fluidos	Positivo	Neutro	Neutro a negativo	Negativo
Resultado primario de tratamiento	Salvataje o rescate del paciente	rescate de órganos	soporte de órganos (homeostasis)	recuperación de órganos
Principal riesgo	Reanimación insuficiente	Reanimación insuficiente y la sobrecarga de líquidos (por ejemplo, edema pulmonar, hipertensión intra-abdominal)	Sobrecarga de líquidos (por ejemplo, edema pulmonar, hipertensión intra-abdominal)	Eliminación excesiva de líquidos, posiblemente inducir hipotensión, hipoperfusión, y un "cuarto hit"

Tomado de 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. (Malbrain et al., 2018)

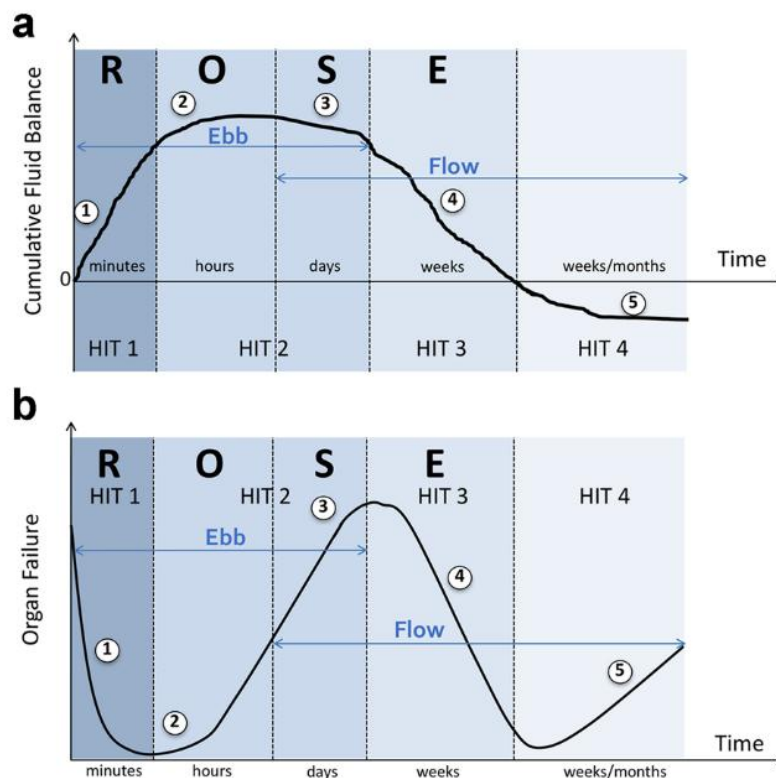


Figura 1. Fases del fluido durante el shock.

Modelo de choque de cuatro aciertos con fases de flujo: reanimación (1), optimización (2), estabilización (3) y evacuación (4) (ROSE), seguido de un posible riesgo de hipoperfusión (5) en caso de resucitación demasiado agresiva. b Gráfico que ilustra el momento del ingreso, los pacientes son hipovolémicos (1), seguidos de normovolemia (2) después de la reanimación con líquidos y sobrecarga de líquidos (3), nuevamente seguidos de una fase que va a la normovolemia con resucitación (4) e hipovolemia con riesgo de hipoperfusión (5) En caso de hipovolemia (fases 1 y 5), el O₂ no puede ingresar a los tejidos debido a problemas convectivos, en caso de hipervolemia (fase 3) el O₂ no puede ingresar al tejido debido a problemas de difusión relacionados con edema intersticial y pulmonar, edema intestinal (íleo e hipertensión abdominal). (Malbrain et al., 2018)

En la actualidad se considera a los fluidos como una medicación de esto surge el acrónimo de DDDD del manejo hídrico: Medicamentos (**d**rugs), **d**osis, **d**uración y **d**e escalamiento, métodos que nos permiten responder cuatro preguntas básicas para el manejo hídrico: ¿Cuándo comenzar los líquidos intravenosos?, ¿Cuándo detener los líquidos intravenosos?, ¿Cuándo iniciar la resucitación o extracción activa de líquidos? y ¿Cuándo detener la resucitación? (Malbrain et al., 2018; Rewa & Bagshaw, 2015a). Las características del acrónimo DDDD se resume en la Tabla 2.

Tabla 2. Acrónimo de las cuatro D del tratamiento con antibióticos y líquidos.

DESCRIPCIÓN	TERMINOLOGÍA	ANTIBIÓTICOS	FLUIDOS
Fármaco	Terapia inadecuada	Más insuficiencia de órganos, estadía en UCI, estadía hospitalaria, ventilación mecánica prolongada	La acidosis metabólica hiperclorémica, más AKI, más RRT, aumento de la mortalidad
	Terapia apropiada	Factor clave en la selección ATB empírico es la consideración de factores de riesgo del paciente (por ejemplo, antes AB, duración ventilación mecánica, corticosteroides, hospitalización reciente, residencia en asilo de ancianos)	Factor clave en la <i>terapia de fluidos</i> empírico es la consideración de factores de riesgo del paciente (por ejemplo, balance de fluido, sobrecarga de líquidos de fuga capilar, rincón y otros la función del órgano). No utilizar la glucosa como líquido de reanimación
	Terapia combinada	Beneficios posibles: por ejemplo espectro más amplio, la sinergia, evitar la emergencia de resistencia, menos toxicidad	Posibles beneficios: fluidos por ejemplo, específicos para diferentes indicaciones (recambio vs. mantenimiento vs. reanimación), menos toxicidad
	Clase	Espectro amplio o específico, beta lactámicos o glicopéptidos, Adicionales como tazobactam, la elección tiene un impacto real sobre la eficacia y toxicidad.	Hipo o hipercloremia, altos o bajos niveles de sodio y de cloruro, lactato y bicarbonato, contenido o no de glucosa, esto puede tener un impacto directo sobre el equilibrio ácido base, hidratación regular y regulación de electrolitos.
Dosificación	Temporización adecuada	Sobrevida disminuye con el 7% por hora de retraso, necesita disciplina y organización práctica	En el shock refractario, el más largo es el retraso, la hipoperfusión más microcirculación
	Farmacocinética	Depende de volumen de distribución, el aclaramiento (función renal y hepática), el nivel min albu-, penetración tisular	Depende del tipo de fluido: glucosa 10%, cristaloideos 25%, frente al coloides 100% IV después de 1 h, el volumen de distribución, la osmolalidad, la función renal
	Farmacodinamia	Reflejado por la concentración inhibitoria mínima. Reflejada por “matar” características, el tiempo (T > MIC) frente a la concentración (Cmax / MIC) dependiente	Depende del tipo de ubicación de fluido y locación deseada: IV (resucitación), intersticial versus intracelular (deshidratación celular)
	Toxicidad	Algunos antibióticos son tóxicos para el riñón, en necesario consultar sobre el ajuste de dosis. Sin embargo, no conseguir el control de la infección no ayuda a la función renal.	Algunos fluidos (HES) son tóxicos para los riñones. Sin embargo, no conseguir el control del shock no ayuda a la función renal.
Duración	Duración apropiada	No hay evidencia sólida, pero hay tendencia hacia una duración más corta. No use antibióticos para tratar la fiebre, la Proteína C reactiva o Rayos X, pero use Antibióticos para tratar infecciones	No hay evidencia fuerte, pero tendencia a la duración más corta. No utilice fluidos para el tratamiento de PVC baja, MAP o UO, pero el uso de líquidos para tratar el shock.
	Tratar a la respuesta	Suspenda los antibióticos cuando se resuelvan los signos y síntomas de infección activa. Futuro papel de los biomarcadores (PCT)	Los líquidos se pueden detener cuando se resuelve el shock (lactato normal). Función futura de los biomarcadores (NGAL, cistatina C, citrulina, L-FABP)
De escalamiento	Monitoreo	Tome cultivos primero	Después de la estabilización con EAFM (VPP normal, CO normal, lactato normal), suspenda la reanimación continua y pase a LCFM y LGFR (= de-resucitación)

Antibiótico AB, lesión renal aguda AKI, concentración máxima de Cmax, gasto cardíaco CO, proteína reactiva CRP C, presión venosa central CVP, manejo adecuado temprano de los líquidos EAFM, terapia dirigida temprana a objetivos EGDT, IC intracelular, unidad de cuidados intensivos de la UCI, intersticial IS , IV intravascular, LCFM, manejo conservador tardío de los líquidos, L-FABP, proteína de unión a ácidos grasos tipo L, LGFR, eliminación tardía de los líquidos dirigida por objetivos, pérdida de estadía de LOS, presión arterial media MAP, concentración inhibitoria media MIC, ventilación mecánica MV, neutrófilo NGAL lipocalina asociada a gelatinasa, procalcitonina PCT, variación de la presión del pulso PPV, terapia de reemplazo renal RRT, producción de orina UO. Tomado de 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 (Malbrain et al., 2018)

2.4. BALANCE HIDRICO Y SOBRECARGA DE FLUIDOS

2.4.1. DEFINICIONES

El balance hídrico es la diferencia de todas las entradas y salidas registradas del paciente durante cada día, mientras que el balance acumulado de fluidos es la suma de los resultados diarios (Macedo et al., 2010).

El porcentaje de ganancia de líquidos se lo obtiene dividiendo el balance de líquido acumulado en litros por el peso corporal basal del paciente y multiplicándolo por 100, este se refiere a cuanto líquido se ha ganado en relación a un estado basal (Malbrain et al., 2014).

La sobrecarga hídrica o también llamada hipervolemia, es el porcentaje de ganancia de líquidos con incremento mayor del 10% del peso en relación al de la línea de base (Jose Bouchard, Soroko, Chertow, Himmelfarb, & Ikizler, 2009).

2.4.2. MOVIMIENTO DE FLUIDOS CORPORALES

El agua corporal representa un promedio del 60% del peso corporal, está dividida en 2 compartimentos: el intravascular y extravascular. Este porcentaje presentará variaciones relacionadas con la edad, sexo y cantidad de tejido adiposo (Bruce M. Koeppen, MD & Bruce A. Stanton, 2013; Costanzo, 2011), Los compartimentos líquidos del cuerpo contienen aniones y cationes, los que están separados por una membrana permeable al agua, que permite el movimiento de fluidos mediante la presión la hidrostática y oncótica, lo que se conoce como fuerzas de Starling.

Descritas en 1986, cuyo modelo tradicional en el movimiento de fluidos a través de una membrana se da por 4 fuerzas involucradas:

- La presión hidrostática en la luz capilar (P_c), que tiende a forzar la salida del líquido a través de la membrana capilar, desde el lumen hasta el intersticio. Depende de presión arterial, presión venosa y las resistencias precapilares (arteriolar) y pos capilares (vena venular y venosa pequeña), el incremento en cualquiera de las presiones (arterial o venosa), se traduce en incremento de P_c . La variación en la presión capilar se verá influenciada por la variación de la resistencia a nivel del esfínter precapilar y pos capilar, siendo la primera mayor que la segunda. La variación en la presión capilar es indirectamente proporcional a la resistencia precapilar y directamente proporcional a la resistencia pos capilar.
- La presión hidrostática del líquido intersticial (P_i). Su valor es de 0, aunque puede tener valores negativos como -3 mmHg. Esta presión tiende a forzar la entrada del líquido a través de la membrana capilar cuando la P_i es positiva, pero fuerza la salida cuando la P_i es negativa.
- La presión oncótica (coloidosmótica) del plasma en el capilar (Π_c), que tiende a provocar ósmosis de líquido hacia el interior del vaso a través de la membrana capilar. Su valor es de aproximadamente 26-28 mmHg, con una concentración normal de proteínas.
- La presión coloidosmótica del líquido intersticial (Π_i), esta presión genera osmosis, haciendo que el líquido atraviese la membrana capilar hacia el exterior, es decir fuera del lumen capilar, normalmente tiene un valor de 8 mmHg. Una representación esquemática de las fuerzas de Starling se muestra en la Figura 2.

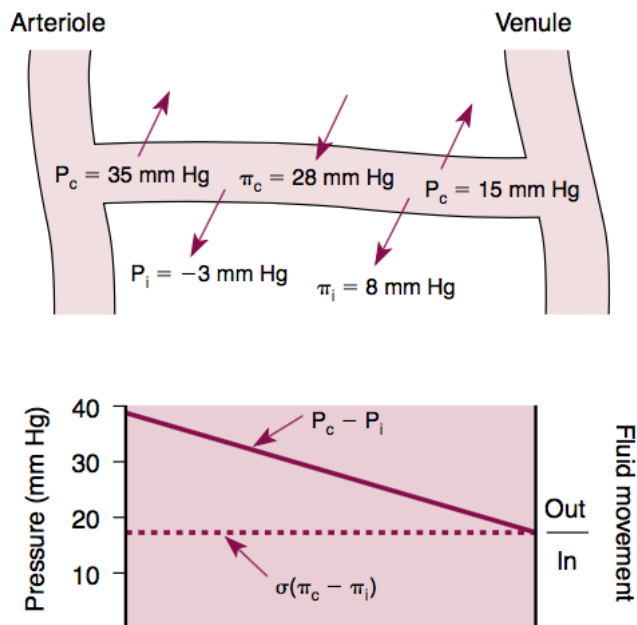


Figura 2. Representación esquemática fuerzas de Starling.

Representación esquemática de las fuerzas de Starling responsables de la filtración y absorción de líquido a través de la pared de un capilar típico del músculo esquelético. P_c , presión hidrostática capilar; P_i , presión hidrostática intersticial; π_c , presión oncótica capilar; π_i , presión oncótica intersticial. Tenga en cuenta que la P_c disminuye desde el extremo de la arteriolo hasta el extremo de la vénula del capilar, mientras que todas las demás fuerzas de Starling son constantes a lo largo de la longitud del capilar. El líquido filtrado en el intersticio es absorbido por los vasos linfáticos y devuelto al sistema vascular (no se muestra). Panel inferior, Gráfico de las diferencias de presión hidrostática y oncótica a lo largo del capilar. (En este ejemplo, $\sigma = 0.9$.) También se indica el movimiento neto del fluido a través de la pared del capilar. Tenga en cuenta que el fluido se filtra fuera del capilar, excepto en el extremo venoso, donde las fuerzas impulsoras netas son cero.

A nivel de la vénula pos capilar, las fuerzas de Starling están invertidas, lo que permite que parte del fluido filtrado ingrese, y el resto es absorbido por los vasos linfáticos.

En condiciones normales, vamos a encontrar un pequeño desequilibrio en las fuerzas que se oponen al ingreso de líquido al capilar, y las que impulsan su salida hacia el espacio intersticial, lo que favorece la fuga de líquido hacia el espacio intersticial, a

esto se le llama *filtración neta*, y es la cantidad de líquido que debe ser reabsorbido por los vasos linfáticos.

Otra fuerza que se debe tomar en cuenta para el movimiento de fluidos es el *coeficiente de reflexión*, que es una cifra adimensional que oscila entre 0 y 1 y que describe la facilidad con la que un soluto cruza una membrana (Costanzo, 2011).

Cuando es igual a 1, la membrana es impermeable al soluto, por lo tanto, favorece el movimiento de agua desde el intersticial al intravascular. Este es el efecto que tienen las proteínas y la albúmina. Por el contrario, si el coeficiente es igual a 0, la membrana será muy permeable, lo que permite la fuga del soluto a través de la membrana, hasta igualar la concentración a ambos lados de la membrana, por lo tanto, la presión oncótica de las proteínas no tiene mayor intervención en el intercambio de líquido capilar. Este es el caso particular de la urea. Si el coeficiente de reflexión se encuentra entre 0 y 1 la presión osmótica será inferior al valor máximo posible, pero mayor de 0.

2.4.3. EL GLICOCALIX Y EL MOVIMIENTO DE FLUIDOS EN SEPSIS.

El glicocálix es un conjunto de macromoléculas que recubren las células endoteliales que contribuye con el 2% del volumen plasmático y está compuesta por oligosacáridos, proteoglicanos a los que permanecen unidos los glucosaminoglucanos, el heparán sulfato que representa del 50 al 90%, la condroitina - sulfato de dermatán y el ácido hialurónico que se encuentran en las células epiteliales, otro componente son las glicoproteínas que contienen ácidos siálicos terminales y cadenas laterales cargadas negativamente.(Kundra & Goswami, 2019a;

Weinbaum, Tarbell, & Damiano, 2007). Una representación esquemática se muestra en la Figura 3.

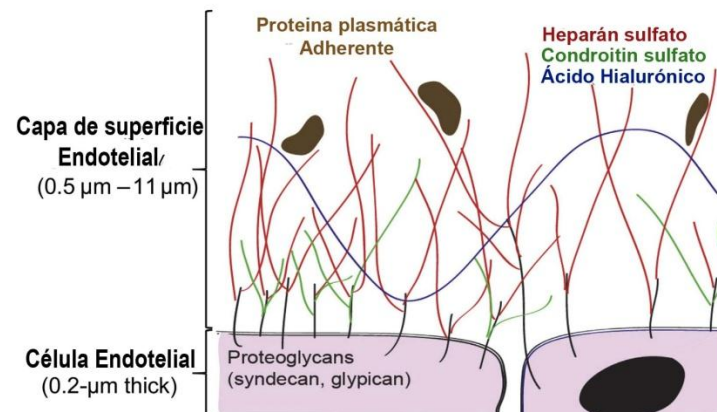


Figura 3. *Glicocálix endotelial y capa de superficie endotelial.*

Tomado de Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis (Colbert & Schmidt, 2016)

Su función es permitir el flujo de agua, electrolitos, proteínas y moléculas de pequeño tamaño, evitando que las macromoléculas se muevan a través del endotelio, evitando la agregación de leucocitos y plaquetas y limita el edema tisular (Sira & Eyre, 2016) mantiene los efectos oncóticos de la albúmina que es una sustancia anfótera, tiene la capacidad de retener moléculas plasmáticas de gran tamaño lo que limita la filtración por la presión oncótica del lado luminal del vaso sanguíneo, a más de eso modula la inflamación y la hemostasia, proporciona efectos anticoagulantes y anti adhesivos en la superficie de las células endoteliales y las protege del estrés oxidativo, estos hallazgos concluyen que el movimiento de fluidos no está determinada únicamente por las fuerzas de Starling, existiendo una compleja interacción de presiones y barreras para que ocurra el movimiento de líquidos. (Connor, 2015b; Edwards & Mythen, 2014; Jacob & Chappell, 2013; Varrier &

Ostermann, 2015). La Figura 4 muestra la integración del glicocalix en la ecuación de Starling.

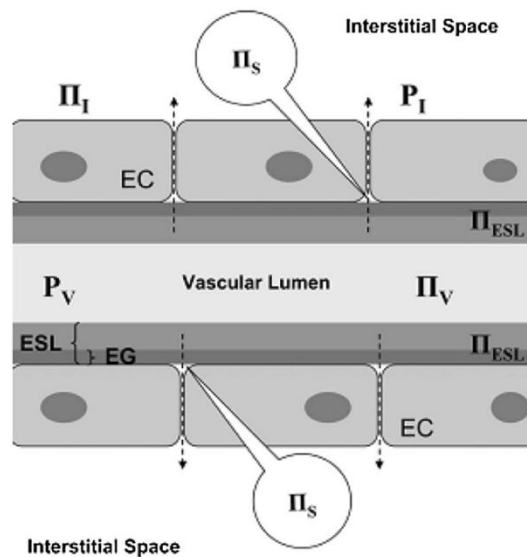


Figura 4. *Ecuación de Starling Revisada.*

El principio y la ecuación de Starling revisados. Las presiones hidrostáticas son más altas dentro de la luz vascular (P_v) que dentro del intersticio (P_i), lo que favorece la filtración de líquidos hacia afuera. La capa superficial endotelial (ESL) está formada por el glicocalix endotelial (EG), que une las proteínas plasmáticas y las excluye de la capa subglucocalix (S). Esto forma un gradiente oncótico desde la baja concentración de proteínas del subglucocalix (Π_s) hasta el espacio intravascular (Π_v). Este gradiente se opone a la filtración de fluidos hacia afuera. El flujo transcapilar neto (J_v) (flechas discontinuas) se puede expresar utilizando la ecuación de Starling revisada: $J_v = K_f ([P_v - P_i] - \sigma [\pi_v - \pi_s])$, donde K_f es el coeficiente de filtración y σ es el coeficiente de reflexión (el grado en que se resiste la tendencia de una macromolécula a cruzar la barrera endotelial). CE, célula endotelial. Tomado de (Edwards & Mythen, 2014)

Existen varias causas por las que el glicocalix puede lesionarse tales como isquemia / reperfusión, sepsis, sobrecarga de volumen, diabetes, traumatismos, desequilibrio electrolítico, cirugía, trastornos en los que el efecto del péptido natriurético auricular y activación de metaloproteinasas (Weinbaum et al., 2007). Durante la sepsis y el shock séptico se realiza una agresiva reanimación hídrica con excesivo volumen intravascular, lo que lleva a un incremento de las presiones intracardiacas con la subsecuente liberación de péptido natriurético que escinden los proteoglicanos y

glucoproteínas, lesionando el glicocálix.(Chappell & Jacob, 2014; Kundra & Goswami, 2019a)

Los efectos tras su lesión son una mayor acumulación de flujo con incremento en exposición de los receptores de glicocálix para combinarse con ligandos nocivos que resultan en la transducción de señales que afecta a la microcirculación (Cao, Tang, Xia, & Xia, 2019), además, durante la sepsis y choque séptico durante el uso excesivo de fluidos se manifiesta con incremento en la permeabilidad endotelial, adhesión leucocitaria, y coagulopatía difusa por la activación de la plasmina, ya que la infusión rápida de fluidos puede desprender el glicocálix lo que lleva a la autoheparinización (Ince et al., 2016; Kundra & Goswami, 2019a; Moemen, 2010; Sira & Eyre, 2016; Uchimido, Schmidt, & Shapiro, 2019). La Figura 5 muestra una representación gráfica de la lesión del glicocálix durante la sepsis y sus efectos.

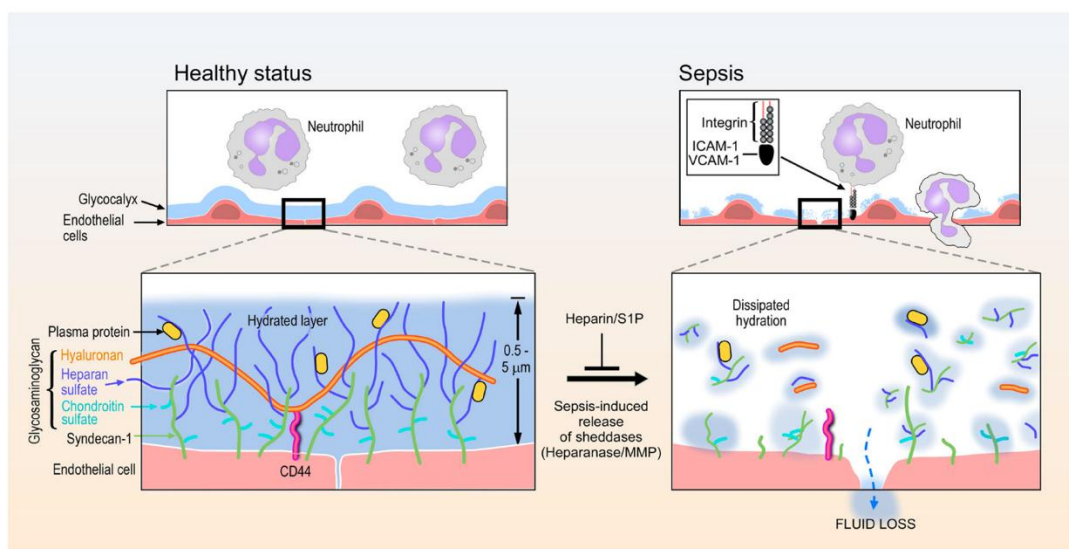


Figura 5. Estructura de glicocálix endotelial sano y degradación durante la sepsis.

Metaloproteinasas MMP, esfingosina-1-fosfato S1P, molécula de adhesión intercelular ICAM-1 1, molécula de adhesión celular vascular VCAM-1 1. Tomado de The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis (Uchimido et al., 2019)

2.5. SOBRECARGA DE FLUIDOS EN CHOQUE SÉPTICO Y MORTALIDAD

El choque séptico se caracteriza por un estado de vasodilatación con importante fuga capilar, disfunción ventricular izquierda e hipotensión, como respuesta a un incremento de catecolaminas, activación del sistema renina angiotensina aldosterona, déficit de vasopresina, incremento de óxido nítrico y síntesis de prostaciclina (Russell, Rush, & Boyd, 2018), cuyo manejo se basa en resucitación inicial con fluidos, terapia antimicrobiana, identificación del foco, agentes vasoactivos, soporte ventilatorio mecánico (Rhodes et al., 2017; Malbrain et al., 2014). Luego de la administración de un bolo de cristaloides el 85% se redistribuye en el espacio intersticial luego de 4 horas en un sujeto sano, mientras que en el paciente críticamente enfermo solo el 5% permanece intravascular luego de 90 minutos, esto por la fuga capilar y lesión endotelial que presentan este tipo de pacientes (Malbrain et al., 2014).

Durante el manejo inicial, se ha identificado que se obtiene hasta 4,2 litros de balance hídrico positivo incluso hasta el cuarto día de manejo, acumulación que no se relaciona con el flujo urinario (Boyd et al., 2011) y se presenta en el 67% de los pacientes con sepsis severa convirtiéndose en un factor de riesgo independiente de muerte en pacientes sépticos (Chao et al., 2018; Monnet & Teboul, 2007; Zhang, Chen, Diao, Yang, & Fu, 2015). En el año 2015 se realizó un estudio observacional en el que se demostró que un balance hídrico positivo acumulado a las 48, 72 y 96 horas se asocia con una mayor mortalidad en pacientes ingresados en la UCI con sepsis o shock séptico (Sirvent, Ferri, Baró, Murcia, & Lorenzo, 2015b), y se conoce además que la sobrecarga hídrica se relaciona con hipertensión, edema periférico,

edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y aumento de la demanda cardíaca a más de mayores intervenciones en la UCI tales como toracentesis por los derrames pleurales que tienen una incidencia del 62%, y uso de diuréticos lo que incrementa más la mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico (Kelm et al., 2015), mayor requerimiento de ventilación mecánica y días en la unidad de cuidados intensivos (Granado & Mehta, 2016).

La administración excesiva de fluidos es consecuencia de la reanimación por hipovolemia relativa secundaria al shock, dilución de medicamentos, fórmulas nutricionales y líquidos de mantenimiento. Debido a la fuga capilar que existe en los pacientes sépticos, el manejo hídrico sin uso de predictores de respuesta a fluidos se convierte en un círculo vicioso, en el que la oliguria puede interpretarse como depleción intravascular generando edema y daño progresivo de los órganos terminales (Malbrain et al., 2018; Pinsky, 2007). Una representación gráfica se muestra en la Figura 6.

En el año 2000 se estudió el balance hídrico negativo como predictor de sobrevida en los pacientes con shock séptico cuando se lograba un balance hídrico negativo de al menos 500 ml en uno de los tres primeros días del manejo (Alsous, Khamiees, DeGirolamo, Amoateng-Adjepong, & Manthous, 2000), y que aquellos pacientes que reciben un manejo inicial con líquidos más un manejo conservador tardío de líquidos tienen una menor mortalidad hospitalaria en comparación con aquellos que solo recibieron líquidos tardíos conservadores (18.3% versus 41.9%, $p < 0.001$) (Kelm et al., 2015).

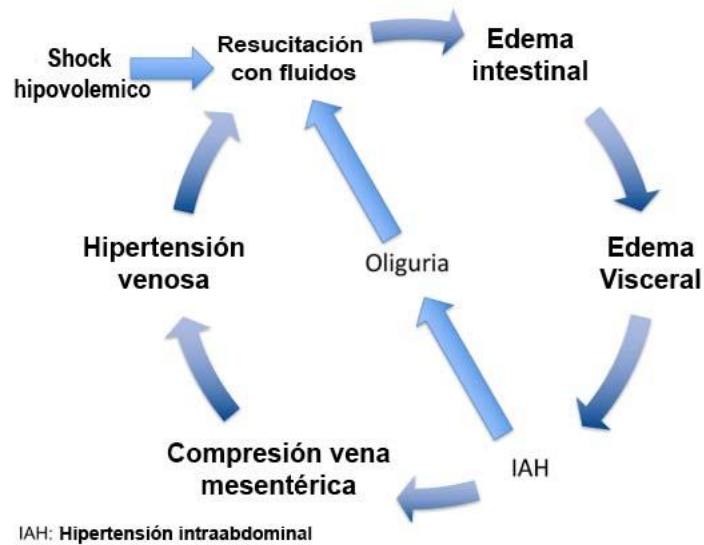


Figura 6. El círculo vicioso de la reanimación del shock séptico.

Adaptado de Peeters et al. IAH: hipertensión intraabdominal. Tomado de 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 (Malbrain et al., 2018)

2.6. MANEJO HIDRICO GUIADO POR OBJETIVOS

El manejo hídrico en el manejo de la sepsis y choque séptico es efectivo únicamente en el 50% de los pacientes para restablecer la presión arterial (P. Marik, 2008). La aplicación de predictores de respuesta a fluidos es fundamental para evitar la sobrecarga hídrica, el edema y disoxia tisulares, hemodilución e incremento de las presiones de llenado cardíaco (P. Marik, 2009).

La curva de Frank-Starling es la capacidad intrínseca que tiene el corazón para adaptarse a volúmenes crecientes de flujo sanguíneo. Este mecanismo se basa en la relación entre la precarga y el volumen sistólico, a mayor precarga, mayor volumen sistólico. La curva de Frank-Starling tiene dos porciones, una ascendente o precarga dependiente y una plana o precarga independiente; cuando el corazón se encuentra en

la parte ascendente de la curva, la administración de fluidos contribuirá a mejorar la hemodinamia con un incremento del volumen sistólico y por ende del gasto cardíaco y el suministro de oxígeno a los tejidos, pero si por el contrario se encuentra en la parte plana de la curva cualquier incremento de la precarga no mejora el volumen sistólico sino más bien incrementa las presiones intracardiacas sin mejoría hemodinámica (Bentzer, 2016; P. Marik et al., 2009; Monnet, 2016).

La utilización de los predictores de respuesta a fluidos es una práctica que se lleva a cabo desde hace más de 30 años y son predictores estáticos y dinámicos.

Los predictores estáticos incluyen la presión venosa central, presión de oclusión de la arteria pulmonar, dimensiones diastólicas del ventrículo izquierdo, relación de onda diastólica temprana / tardía, duración del tiempo de eyección ventricular izquierdo y son recomendables para predecir la respuesta a fluidos, por lo que su uso se limita a la comprobación del llenado de las cámaras cardíacas con lo que un incremento en la presión de llenado orienta a suspender la administración de fluidos (Guerin & Teboul, 2013; Monnet & Teboul, 2007).

Los predictores dinámicos en cambio se basan en la valoración de la variación del volumen sistólico al modificar la precarga, tomando en cuenta la interacción corazón pulmón de los pacientes con soporte ventilatorio mecánico, esto ha permitido identificar de manera confiable a los pacientes respondedores a la administración de volumen (Guerin & Teboul, 2013; Monnet & Teboul, 2007). Un resumen de los principales predictores dinámicos se expone en la Tabla 3.

De acuerdo a lo investigado por Marik en el año 2009 los cambios dinámicos en las variables derivadas de la forma de onda arterial como variación de la presión sistólica, variación de la presión de pulso, variación del volumen sistólico medidos

durante la ventilación mecánica controlada por volumen pueden predecir con un alto grado de precisión aquellos pacientes que probablemente respondan a un desafío con líquidos, y el incremento del gasto cardíaco (P. Marik et al., 2008, 2009; P. Marik, 2010; Monnet et al., 2006; Muller et al., 2011; Vincent & Weil, 2006).

Tabla 3. Métodos de evaluación de respuesta a fluidos.

METODO	LIMITES	LIMITACIONES
Presión de pulso / variación de volumen sistólico	12%	No se puede usar en caso de respiración espontánea, arritmias cardíacas, bajo volumen tidal / distensibilidad pulmonar
Variación en el diámetro de la vena cava inferior	12%	No se puede usar en caso de respiración espontánea, bajo volumen corriente / distensibilidad pulmonar
Variación en el diámetro de la vena cava superior	36%	Requiere realizar Doppler transesofágico No se puede usar en caso de respiración espontánea, bajo volumen corriente / distensibilidad pulmonar
Levantamiento pasivo de piernas	10%	Requiere una medición directa del gasto cardíaco
Test de oclusión al final de la espiración	5%	No se puede usar en pacientes no intubados No se puede usar en pacientes que interrumpen una retención respiratoria de 15 s
Mini reto de fluidos 100 ml	6%	Requiere una técnica precisa para medir el gasto cardíaco
Cambio de fluidos convencional	15%	Requiere una medición directa del gasto cardíaco Induce sobrecarga de líquido si se repite

Tomado de Prediction of fluid responsiveness: an update. Xavier Monnet, Paul E. Marik and Jean- Louis Teboul.

2.7. FALLO DE ORGANOS ASOCIADO A SOBRECARGA HÍDRICA

La sobrecarga hídrica produce edema intersticial secundario al daño microvascular, este es un agravante en el desarrollo de disfunción orgánica, pues induce daño endotelial y disfunción progresiva de órganos por disminución de la difusión de oxígeno y metabolitos, obstrucción de la perfusión de órganos, el flujo venoso, drenaje linfático e interacción alterada de célula a célula (Connor, 2015a). Un resumen de los principales cambios patológicos se muestra en la Figura 7.

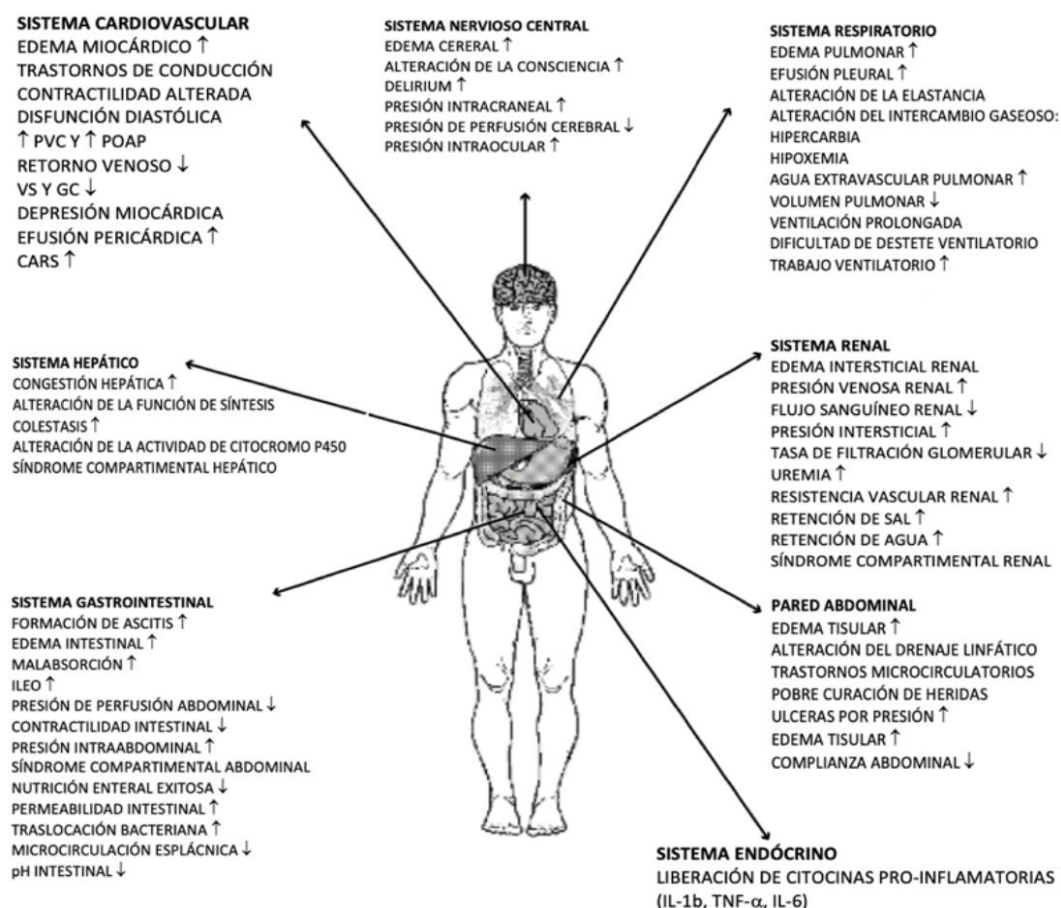


Figura 7. Efectos fisiopatológicos de la sobrecarga de líquidos en la función del órgano terminal.

IAP - presión intraabdominal; IAH - hipertensión intraabdominal; SCA - síndrome del compartimento abdominal; ICH - hipertensión intracraneal; ICS - síndrome del compartimento intracraneal; OCS - síndrome del compartimento ocular; CARS - síndrome cardiovascular abdominal renal. Tomado de Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice (Malbrain et al., 2014)

2.7.1. DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR

En pacientes sépticos se ha evidenciado la presencia de dilatación ventricular izquierda, de hecho la patología infecciosa de base y el exceso de líquidos administrados durante la reanimación conllevan un excesivo volumen intravascular seguido de presiones elevadas de llenado cardíaco, disminución medible del rendimiento cardíaco, que puede empeorar el edema pulmonar, induce a la liberación de péptido natriurético auricular generando daño micro circulatorio (Bouhemad et al., 2009; Boyle, Maurer, & Sobotka, 2007) a más de alteraciones electrocardiográficas en lo referente a la amplitud del complejo QRS (Madias, 2005), disminuye la perfusión miocárdica, y el suministro de nutrientes miocárdicos vitales, incluido el oxígeno. Este edema miocárdico podría relacionarse también con necrosis e infarto de miocardio y reducción de la función sistólica ventricular izquierda. Al infundir soluciones endovenosas se incrementa la presión de la aurícula derecha incrementa la presión venosa coronaria con posterior efecto hemodinámico por disminución de la perfusión (Boyle et al., 2007).

En modelos experimentales realizados en animales se evidenció que el edema miocárdico ocasiona rigidez en el intersticio miocárdico ventricular izquierdo, con aumento en la presión del líquido intersticial diastólico final ventricular izquierdo cuando el trastorno era agudo, todo esto por desarrollo de fibrosis intersticial miocárdica (Desai et al., 2008).

2.7.2. DISFUNCIÓN NEUROLOGICA.

Este sistema ha sido poco estudiado en relación al daño en otros órganos por balance hídrico positivo, sin embargo en los últimos cinco años se ha encontrado evidencia que nos indica una afectación probable de las funciones del sistema nerviosos central (Kissoon et al., 2015; Silva et al., 2013; Treggiari & Deem, 2009). En un estudio realizado en el 2012 reveló que en los pacientes con hemorragia subaracnoidea, la sobrecarga hídrica se asoció con peor puntuación en la Escala de Coma de Glasgow y Hunt-Hess, y también con mayor riesgo de vasoespasmos (Martini et al., 2012), en 2015 se determinó que el balance de líquidos neto en promedio fue de 3 a 5 litros y tiene una asociación independiente con malos resultados funcionales en pacientes con hemorragia subaracnoidea (Kissoon et al., 2015).

En el año 2018 se reportó que los pacientes críticamente enfermos, en estado de shock y con sobrecarga hídrica eran más propensos a presentar delirio que los pacientes que no presentaban esta condición, este hallazgo fue un marcador independiente, y se atribuyó al edema vasogénico a nivel cerebral y agravamiento de la isquemia hipóxica (Nguyen et al., 2018). Una representación gráfica de este mecanismo se muestra en la Figura 8.

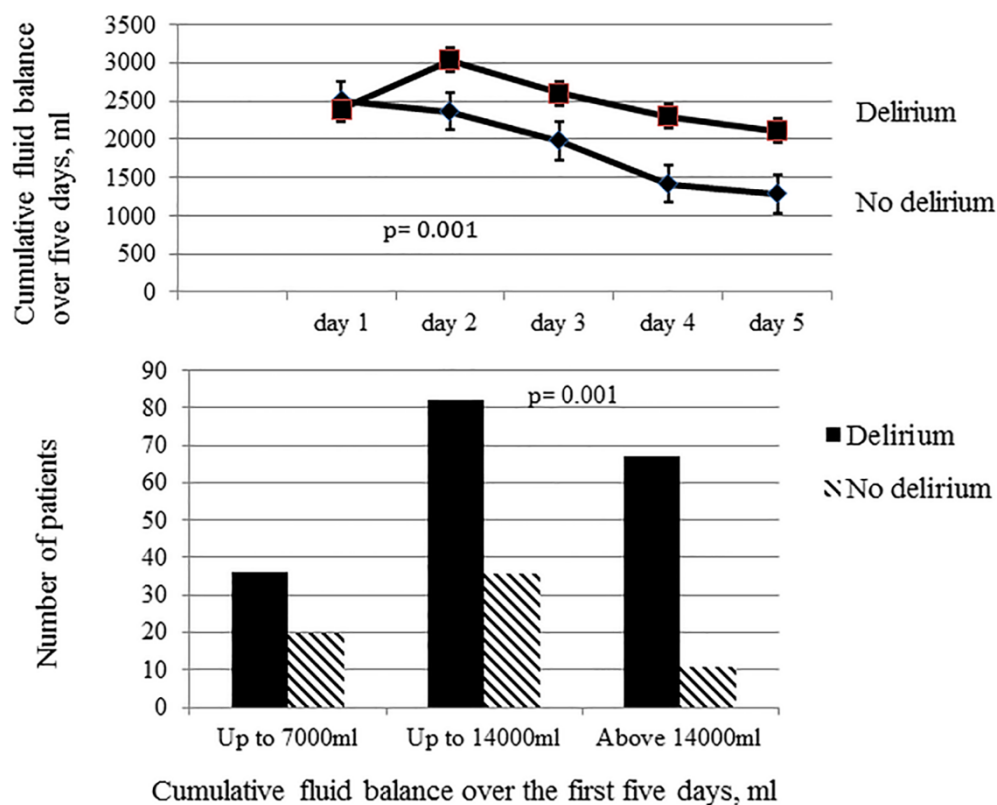


Figura 8. Relación entre delirio y sobrecarga de fluidos.

Balace de líquido acumulativo durante los primeros cinco días en pacientes que desarrollaron delirio y aquellos que no (panel superior). Incidencia de delirio según el balance acumulado de líquidos durante los primeros cinco días de estadía en la UCI (panel inferior). Tomado de Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock (Nguyen et al., 2018)

2.7.3. FALLA RENAL

El daño al glicocáliz se relaciona con edema intersticial secundario al exceso de fluidos lo que disminuye el filtrado glomerular con el subsecuente fallo renal, sumado a esto la infusión de cloruros contribuye a la vasoconstricción renal con mayor acumulación de líquido intersticial siendo necesario en algunos casos iniciar terapia de sustitución renal para manejar la insuficiencia, lo que incrementa la morbilidad, mortalidad y menor probabilidad de recuperación renal, es más por cada aumento del 1% en el porcentaje de sobrecarga de líquidos al inicio de la terapia de

sustitución renal, el riesgo de muerte aumentó en un 3% (Ostermann & Forni, 2015; Rewa & Bagshaw, 2015). Podemos ver la relación entre lesión renal y sobrecarga de líquidos en la figura 9.

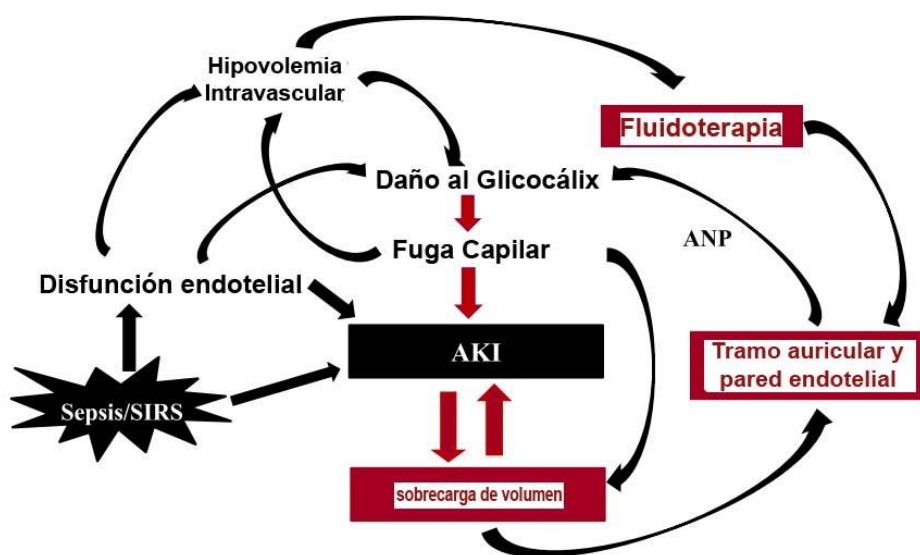


Figura 9. Relación interconectada entre lesión renal aguda y sobrecarga de líquidos.

AKI lesión renal aguda, péptido natriurético auricular ANP, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SIRS. Tomado de Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? (Ostermann, Straaten, & Forni, 2015b)

Prowle, & Bellomo, explican el efecto de los fluidos sobre el riñón de la siguiente manera (figura 10):

“La sobrecarga de líquido se manifestará como una expansión del espacio intersticial y un aumento de la presión venosa. El riñón se ve particularmente afectado por la congestión y el aumento de la presión venosa, lo que conduce a un aumento de la presión subcapilar renal y a una disminución de la tasa de filtración globular (TFG) y la tasa de filtración globular. En su forma más extrema, estos efectos se manifiestan en la asociación entre la sobrecarga de líquidos, el desarrollo del síndrome del compartimento abdominal (SCA) y la aparición de fallo renal agudo” página 38.

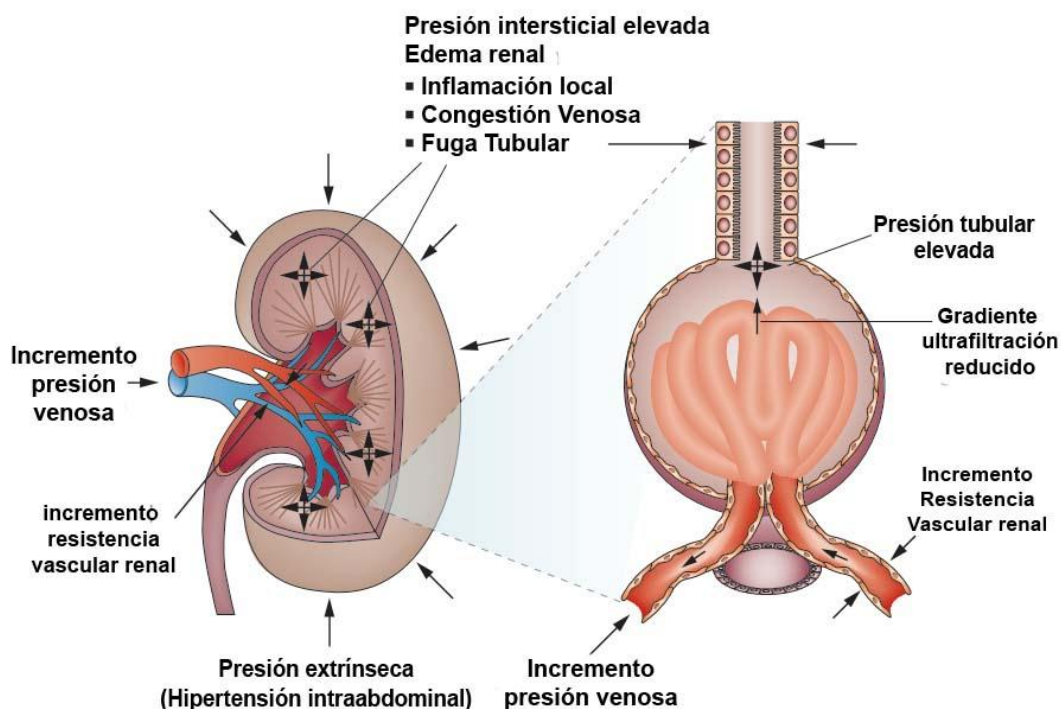


Figura 10. La sobrecarga de líquidos y el edema intersticial en IRA.

En el AKI establecido, la disfunción renal (TFG reducida) persiste a pesar de la reanimación de la presión arterial sistémica y el gasto cardíaco. El aumento de la presión venosa renal reduce el gradiente de presión transrenal para RBF. El aumento de la presión intersticial y tubular podría reducir o abolir el gradiente neto de presión de filtración glomerular. El aumento de la resistencia preglomerular, en respuesta a la lesión tubular, reduce aún más el RBF y la presión hidrostática capilar glomerular, la hipercloremia podría contribuir a este efecto. El desarrollo de hipertensión intraabdominal restringe el drenaje venoso y comprime extrínsecamente el riñón. Abreviaturas: AKI, lesión renal aguda; TFG, tasa de filtración glomerular; RBF, flujo sanguíneo renal. Tomado de Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury (Prowle et al., 2013)

2.7.4. FALLO DE COAGULACION

El daño del glicocálix activa el endotelio y su superficie será protrombótica, en consecuencia, habrá alteraciones en la hemostasia y fibrinólisis. Por otro lado, la infusión de fluidos endovenosos durante la reanimación del shock causa dilución, lo que induce mayor generación de la trombina e hipercoagulabilidad, y el uso de coloides favorece también a producir *Trastornos de las Plaquetas Sanguíneas* principalmente dilución y pérdida de factores de coagulación (Kozek-Langenecker, 2015).

2.7.5. DISFUNCIÓN HEPÁTICA

El hígado es un órgano encapsulado, la sobrecarga de volumen produce congestión hepática generando un incremento de la presión intersticial que compromete el flujo sanguíneo (Boyle et al., 2007; Gieling et al., 2004). El incremento en la presión de la aurícula derecha puede causar necrosis hepatocelular y disminución de la función de síntesis del hígado empeorando la coagulopatía y pudiendo desarrollar un síndrome hepatorenal. (Bellomo et al., 2017)

2.7.6. FALLO RESPIRATORIO

En el año 2010, Wiedemann y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con lesión pulmonar aguda, no hubo diferencia en mortalidad pero se pudo evidenciar que el manejo de una terapia restrictiva de fluidos mejoró el intercambio gaseoso y disminuyeron los días de ventilación mecánica en estos pacientes (Herbert P. Wiedemann et al., 2006; Monnet & Teboul, 2007). El adoptar una terapia liberal con fluidos como parte de la reanimación hídrica se asocia a edema pulmonar como complicación, siendo necesaria la monitorización de la presión de llenado y oxigenación arterial durante la infusión de líquidos endovenosos (Connor, 2015a; Marik, P et al., 2008)

El glicocálix endotelial es más grueso en la vasculatura pulmonar, por consiguiente el deterioro de su integridad genera edema intersticial, hipoxia, lesión pulmonar aguda y SDRA (Kundra & Goswami, 2019b).

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

3.1. MATERIALES Y MÉTODOS.

Un total de 2 investigadores llevaron a cabo la recolección de datos: balance hídrico acumulado, escala de coma de Glasgow, dosis de vasopresor utilizada, presión arterial media, peso en kilogramos, volumen urinario diario, exámenes de laboratorio realizados de rutina por la Unidad: Contaje Plaquetario, paO₂, creatinina y bilirrubina total con los que se calculó la escala de SOFA al ingreso al estudio, a las 24 y 72 horas; Los datos demográficos edad, sexo se obtuvieron únicamente al ingreso a la unidad. Además, se registró el balance hídrico previo al ingreso a terapia intensiva.

3.2. POBLACIÓN Y DISEÑO.

Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes, realizado en la ciudad de Quito – Ecuador en las terapias intensivas de los hospitales Eugenio Espejo, Docente de Calderón, Enrique Garcés y Pablo Arturo Suarez, durante 1 año desde septiembre del 2018 hasta agosto del 2019, en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico según criterios de sepsis 3, se consideraron criterios de exclusión a menores de 18 años, insuficiencia renal crónica con o sin terapia de sustitución renal previo al ingreso a terapia intensiva, enfermedades onco-hematológicas previas, patología respiratoria crónica previa, insuficiencia hepática CHILD C, traumatismo craneoencefálico severo, ausencia de un registro de balance hídrico previo escrito, demencia previamente diagnosticada y pacientes quienes fallecieron o con expectativa de fallecer en las siguientes 72 horas.

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se reportaron como promedio \pm desviación estándar (\bar{X} DE), o como mediana con sus respectivos intervalos intercuartílicos (RIQ). Las variables cualitativas se reportaron con sus frecuencias absolutas y relativas.

Los análisis para las variables cuantitativas se realizó previa verificación de supuestos de normalidad usando la prueba de *t de Student* para grupos independientes para la comparación entre los grupos de interés; al ser un estudio longitudinal se usó además pruebas de *t de Student* para muestras emparejadas. Las comparaciones múltiples se realizaron luego de pruebas de ANOVA en un sentido y de ANOVA para muestras repetidas, las comparaciones post-hoc se realizaron con ajuste para pruebas múltiples con el *método de Tukey o Holm* ajustando para muestras repetidas.

Para las variables cualitativas, se usó pruebas de independencia para proporciones con χ^2 , la prueba exacta de Fisher se usó en caso necesario, El análisis multivariado y predictivo se realizó con regresión logística la valoración de riesgo se reportó como Odds Ratios ajustados (ORadj), se seleccionaron los mejores puntos de corte con el método de Youden y se reportaron junto con los valores de sensibilidad y especificidad; en todos los casos se reportaron sus respectivos intervalos de confianza al 95 %, además de construyeron curvas receptor-operador (ROC). En los objetivos secundarios solo se construyeron curvas para los fallos que mostraron capacidad de predicción. Para todas las comparaciones se consideraron significativos valores inferiores al 5 % ($p < 0,05$). El análisis se realizó con el sistema estadístico R

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

Nuestro estudio involucró 339 pacientes 181 hombres y 158 mujeres, la mayoría de pacientes provino del Hospital General Docente de Calderón (HGDC) con 164 pacientes (48.4 %), el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEE) y el Hospital General Enrique Garcés (HEG) aportaron con 78 pacientes (23 %) cada uno de ellos, finalmente el Hospital Pablo Arturo Suárez (HPAS) aportó con 19 pacientes (5.6 %).

La edad tuvo una distribución ligeramente asimétrica, la edad promedio fue de 53 años ($DE \pm 21$ años). Con excepción de dos pacientes con valores extremos (>120 kg) la distribución en el peso de los pacientes al ingreso fue bastante simétrica, el peso promedio fue de 66.4 kg ($DE \pm 11.9$ kg) (Tabla 4)

La gravedad de los pacientes valorada al ingreso fue bastante simétrica, el SOFA promedio fue de 7 puntos ($DE \pm 3$ puntos), se presentaron valores con SOFA de un punto hasta un máximo de 18 puntos. Un resumen de las características demográficas puede verse en la tabla 4.

Tabla 4. *Resumen de las características demográficas de base en la muestra de estudio.*

Variable		
Sexo Masculino (n, %)	181	53.4
Edad, años ($\bar{x} \pm DE$)	53.0	21.0
Peso, Kg ($\bar{x} \pm DE$)	66.4	11.9
SOFA ingreso, puntos ($\bar{x} \pm DE$)	7.0	3.0

Fuente: Historia clínica
Elaboración: Autoría Propia.

Tabla 5. *Resumen de las fallas orgánicas en la muestra de estudio, de acuerdo al score de SOFA.*

Falla Orgánica	Ingreso		24 horas		72 horas	
	<i>n</i> = 339		<i>n</i> = 339		<i>n</i> = 339	
	n	%	n	%	n	%
Hemodinámica	255	75.2	234	69.0	173	51.0
Respiratoria	206	60.8	171	50.4	125	36.9
Coagulación	75	22.1	100	29.5	109	32.2
Neurológica	47	13.9	87	25.7	112	33.0
Renal	93	27.4	150	44.2	195	57.5
Hepática	86	25.4	94	27.7	92	27.1

Fuente: Historia clínica
Elaboración: Autoría Propia.

La valoración del score de SOFA se asignó al ingreso, a las 24 y 72 horas, la falla orgánica considerada con un puntaje ≥ 2 puntos en cada uno de los órganos evaluados, se presentó más frecuentemente en el sistema cardiovascular (Falla hemodinámica) al ingreso y a las 24 horas con un 75.2 % y un 69.0 % respectivamente. La falla respiratoria fue la segunda más frecuente en estos mismos periodos con un 60.8 % y un 50.4 %, la falla renal, hepática y de coagulación se presentaron en la cuarta parte de los pacientes en su valoración inicial y las

alteraciones neurológicas fueron las menos frecuentes con un 13.9 %, ver en la tabla 5.

Considerando toda la muestra, la falla renal presentó un incremento importante en la valoración realizada en las primeras 24 horas alcanzando un 44.2 %. La falla neurológica también evidenció un incremento llegando al 25.7 %; mientras que las fallas en coagulación y hepática mantuvieron tasas parecidas a la valoración inicial. En la valoración realizada a las 72 horas, las fallas reportadas cambiaron de manera importante, predominando la falla renal sobre las otras con un 57.5 % mientras seguido por la falla hemodinámica con un 51.0 %. Las fallas orgánicas en la categoría respiratoria, neurológica y de coagulación aumentaron discretamente y se presentaron en poco más de la tercera parte de pacientes, la falla hepática se mantuvo cercana al 27.1 %, ver la tabla 5 y figura 11.

La presencia simultánea de fallas orgánicas fue frecuente en la valoración inicial, aproximadamente el 69.6 % ($n = 236/339$) de pacientes presentaron más de una falla orgánica de manera simultánea, durante sus evaluaciones (Figura 11).

La disfunción orgánica nueva definida como el cambio ≥ 2 puntos en el score de SOFA, para cualquier órgano entre la evaluación inicial y la final realizada a las 72 horas se presentó en el 51.9 % de pacientes ($n = 176$) (Figura 11).

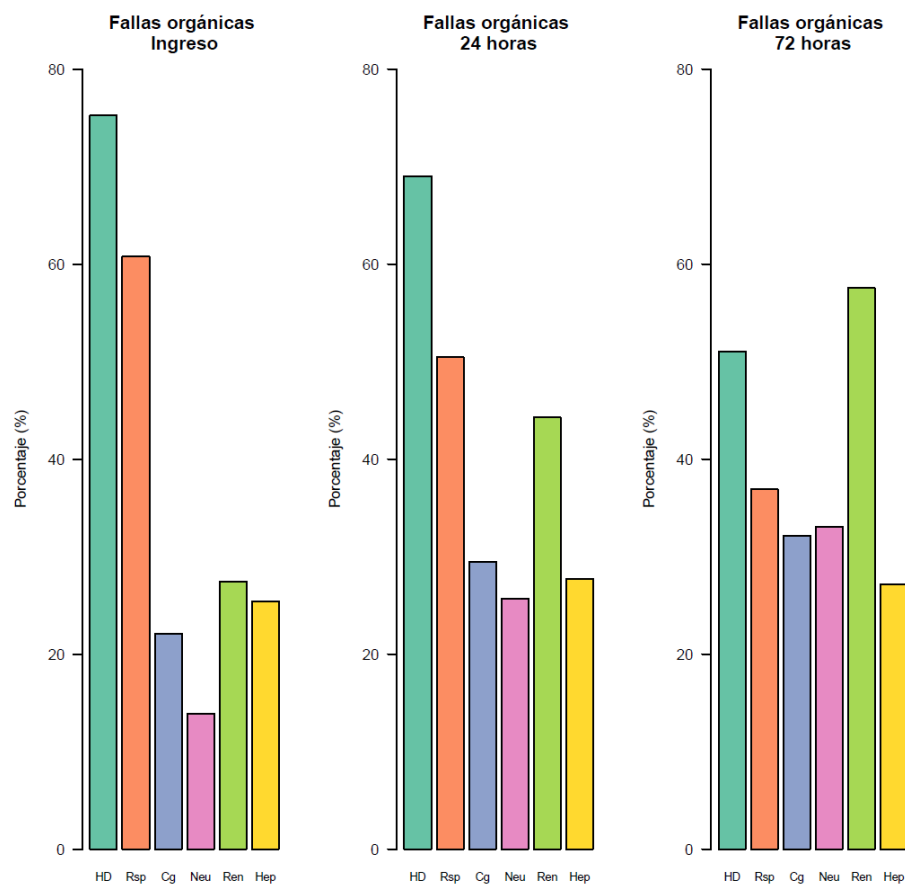


Figura 11. Presencia de fallas orgánicas consideradas al alcanzar puntajes ≥ 2 puntos en el score de SOFA en cada una de las categorías evaluadas, realizadas al ingreso, 24 y 72 horas.

Clave: HD: Hemodinamia, Rsp: Respiratorio, Cg: Coagulación, Neu: Neurológico, Ren: Renal, Hep: Hepático.

Fuente: Historia clínica
Elaboración: Autoría Propia.

4.1. BALANCE HÍDRICO

Diferencias importantes se encontraron en el balance hídrico entre quienes desarrollaron o no falla orgánica, esta diferencia fue significativa cuando se comparó el comportamiento entre grupos (Sin Falla vs Con Falla; $p < 0.0001$), como en la evaluación longitudinal, entre el ingreso y a las 24 y 72 horas dentro de cada grupo

($p < 0.0001$). La evaluación fue apenas limítrofe en el balance pre-ingreso a la unidad, pero ya alcanzó diferencias importantes y significativas a las 24 y 72 horas, se halló además efecto de interacción significativo en el manejo en la evaluación general y en el período de 24 a 72 horas ($p < 0.001$), lo que indica una divergencia en el balance entre grupos a partir de las 24 horas de evaluación, ver la tabla 6 y especialmente la figura 12. Un resumen de las características de reanimación puede verse en la tabla 6.

Tabla 6. *Resumen de las características de reanimación y balance hídrico de acuerdo al desarrollo de nueva falla orgánica*

Variable	Sin Falla		Con Falla		Valor p
	n = 163		n = 176		
Sexo masculino (n, %)	89	54.6	92	52.3	0.75
Edad, años ($\bar{x} \pm DE$)	51.0	22.0	54.0	20.0	0.18
Peso al ingreso, Kg ($\bar{x} \pm DE$)	67.4	12.5	65.4	11.3	0.12
Balance al ingreso, L ($\bar{x} \pm DE$)	2.41	1.89	2.93	1.87	0.01
Balance a las 24 horas, L ($\bar{x} \pm DE$)	2.79	1.63	3.66	1.97	< 0.0001
Balance a las 72 horas, L ($\bar{x} \pm DE$)	2.18	1.53	3.94	2.84	< 0.0001

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia.

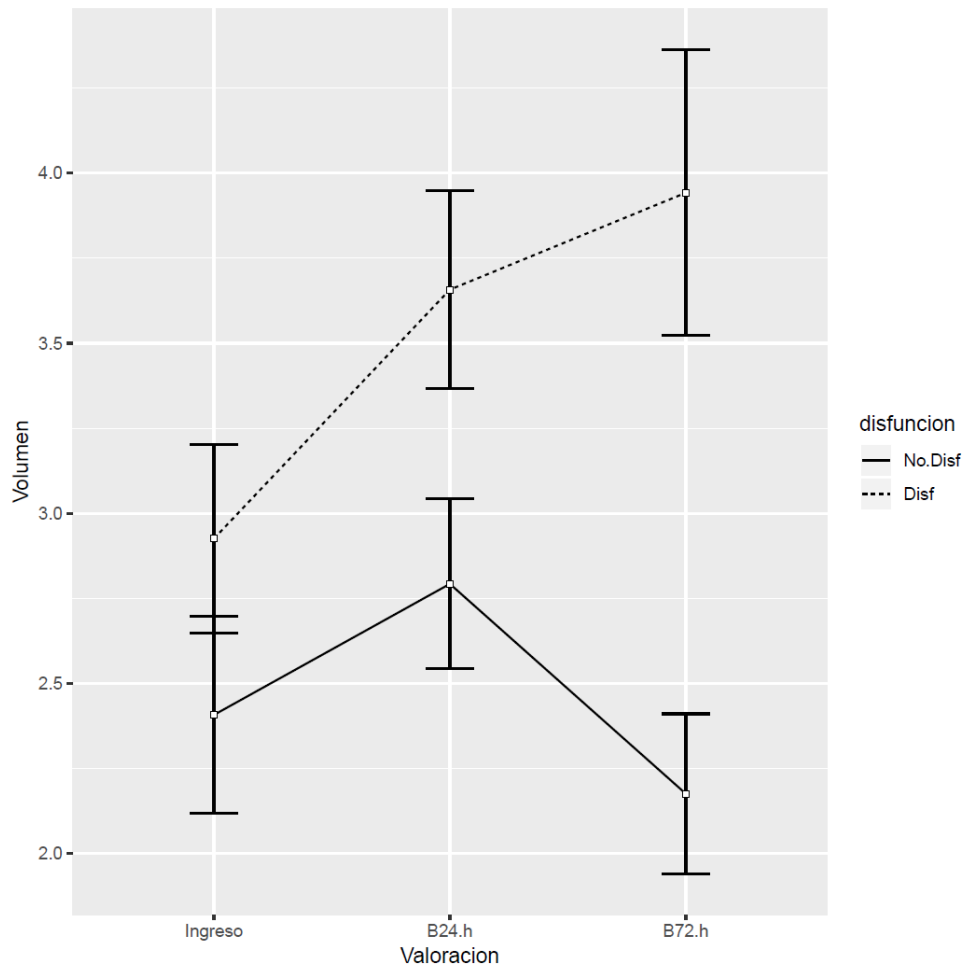


Figura 12. Balance hídrico desde el ingreso, 24 y 72 horas con barras de error.

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia.

4.1.1. BALANCE ENTRE GRUPOS

En el análisis multivariado solo el balance hídrico a las 24 horas estuvo asociado se manera significativa con el desarrollo de disfunción orgánica. ni la edad ($OR_{adj} = 1.0$; IC 95 %: 0.99 - 1.02; $p = 0.44$), ni el sexo ($OR_{adj} = 0.97$; IC 95 %: 0.61 - 1.55; $p = 0.90$) representaron variables de importancia, y el peso de ingreso se comportó

como una variable de importancia marginal (ORadj = 0.98, IC 95 %: 0.96 - 1.00, p = 0.03) (Tabla 7)

El balance hídrico tuvo una asociación directa con el riesgo de presentar disfunción orgánica, por cada litro adicional el riesgo incrementó con un ORadj = 1.32 (IC 95 %: 1.16 - 1.52; p < 0.0001), para un volumen absoluto ≥ 3.5 L a las 24 horas, la capacidad predictora fue discreta, con un AUC:0.65 (IC 95 %: 0.59 - 0.71), una sensibilidad (Sens) del 50.0 % (IC 95 %: 43.8 - 57.4 %), una especificidad (Esp) del 80.4 % (IC 95 %: 73.0 - 85.3 %) (Tabla 7)

El balance hídrico a las 72 horas también se asoció con la presencia de disfunción orgánica, de manera similar su asociación fue directa, por cada litro el riesgo fue de ORadj = 1.40 (IC 95 %: 1.27 - 1.57; p < 0.0001), para un volumen absoluto ≥ 4.0 L a las 72 horas, la capacidad predictora mejoró discretamente comparada con el balance medido a las 24 horas, mejorando sobre todo la especificidad; el área bajo la curva en esta evaluación fue de, AUC:0.68 (IC 95 %: 0.62 - 0.73), una Sens del 49.9 % (IC 95 %: 41.5 - 55.7 %), una Esp del 92.6 % (IC 95 %: 88.3 - 96.3 %), ver la tabla 7.

Tabla 7. Resumen del rendimiento diagnóstico del balance hídrico para la predicción de nueva falla orgánica, se indican además los puntos de corte sugeridos.

Marcador	Sensibilidad	Especificidad	Rendimiento	AUC
Balance a las 24 horas ≥ 3.5 L	50.0 (43.2 - 57.4)	80.4 (72.4 - 85.3)	64.3 (59.0 - 69.4)	0.65 (0.59 - 0.71)
Balance a las 72 horas ≥ 4.0 L	48.9 (41.5 - 55.7)	92.6 (88.3 - 96.3)	69.9 (64.7 - 74.7)	0.68 (0.62 - 0.73)
Cambio de Balance (Δ 72h) ≥ 0.86 L	60.2 (52.8 - 67.6)	81.6 (75.5 - 87.1)	70.5 (65.3 - 75.3)	0.69 (0.63 - 0.74)

Clave: L: Litros, AUC: Área Bajo de curva de operador.

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia.

4.1.2. CAMBIO DE BALANCE HÍDRICO

Diferencias significativas también se presentaron en el cambio del balance hídrico entre la evaluación inicial y la final a las 72 horas. Los pacientes cuyos balances fueron positivos (Líquidos > 0 L) presentaron falla orgánica en el 64.2 %; comparado con aquellos que presentaron balances neutros o negativos (Líquidos ≤ 0 L), quienes presentaron falla orgánica en el 36.2 %; esto significó un incremento absoluto de riesgo del 28 % (IC 95 %: 17.1, 38.9 %; $p < 0.0001$) ver figura 12 y en la figura 13. Los pacientes que No presentaron falla orgánica no presentaron un cambio significativo en su balance hídrico, entre la valoración inicial (pre-ingreso) y la evaluación a las 72 horas su balance general fue en promedio de -0.232 L (IC 95 %: -0.513, 0.05 L; $p = 0.11$). El cambio de volumen también se asoció con riesgo de falla orgánica de manera muy significativa, por cada litro de incremento entre el volumen previo al ingreso comparado con el volumen a las 72 horas el riesgo se incrementó con un ORadj = 1.45 (IC 95 %: 1.27 - 1.66; $p < 0.0001$). Por el contrario, los pacientes que Si presentaron fallo orgánico habían incrementado sus balances hídricos entre la valoración inicial pre-ingreso y la valoración a las 72 horas, en promedio este incremento fue de, 1.017 L (IC 95 %: 0.726, 1.308 L; $p < 0.001$), ver figura 12 y en la figura 13.

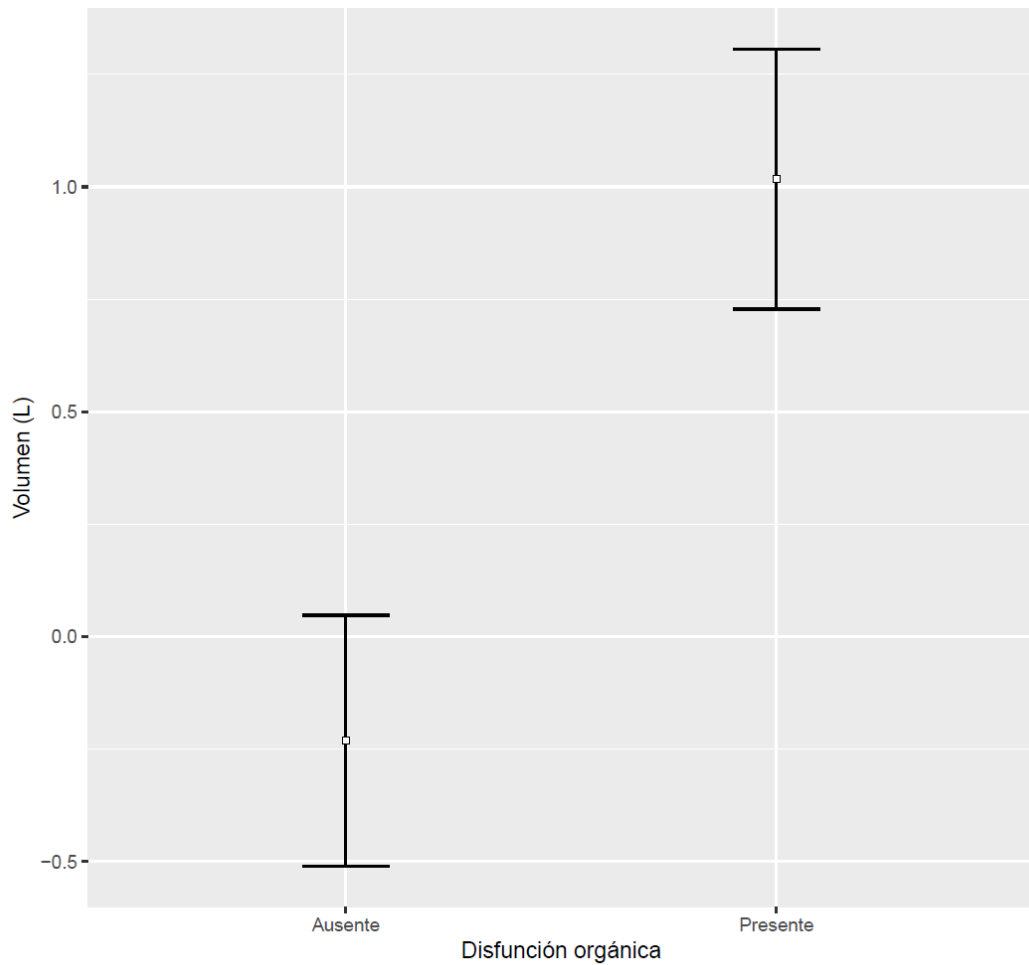


Figura 13. *Cambio de balance entre el ingreso y la valoración a las 72 horas, entre grupos con y sin disfunción.*

Fuente: Historia clínica
Elaboración: Autoría Propia.

Las curvas ROC para el balance absoluto a las 24 y 72 horas se pueden ver en la figura 14; y para la evaluación del cambio de balance entre las 72 horas y el ingreso en la figura 15.

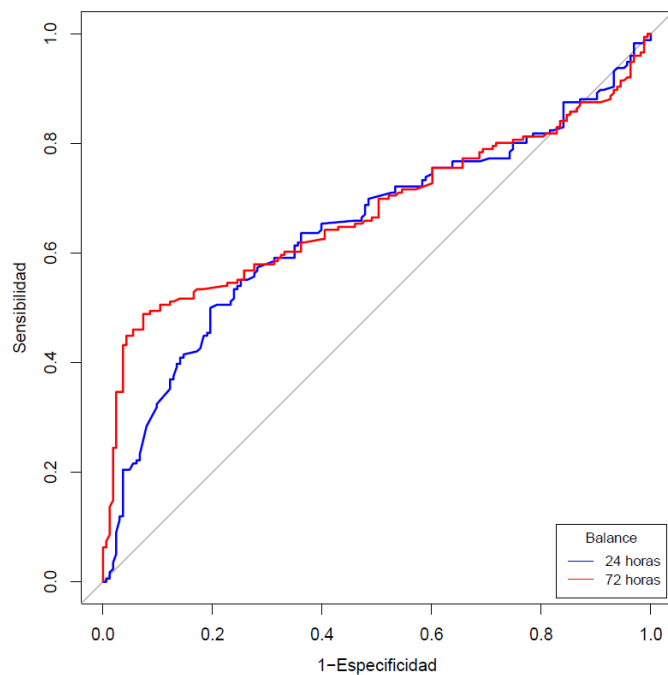


Figura 14. Curva ROC para la predicción de acuerdo al balance absoluto.

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

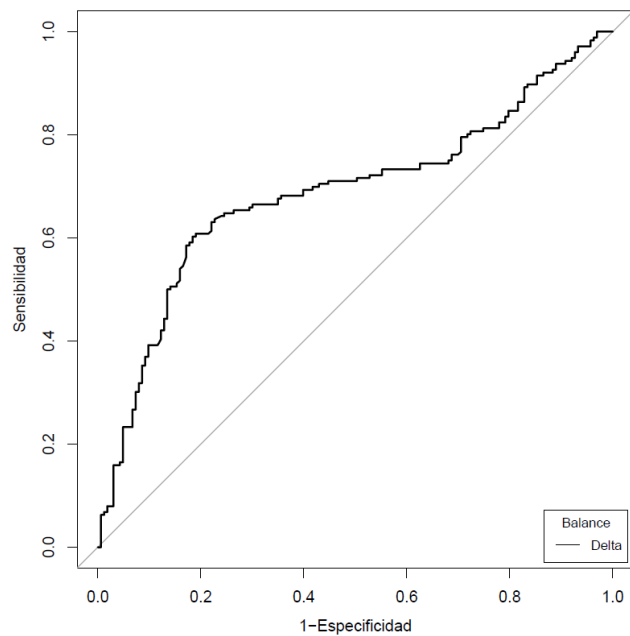


Figura 15. Curvas ROC para la predicción de acuerdo al cambio en el balance a las 72 horas (72h).

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

4.1.3. EVALUACIÓN PONDERAL

Al ingreso todos los pacientes tuvieron balances positivos, el balance previo al ingreso a la UTI, fue en promedio 2.7 L (\pm 1.9 L), pero se registraron valores muy amplios, desde 0.16 L hasta un máximo de 15 L.

Fue una tendencia que los pacientes que posteriormente desarrollaron falla orgánica recibieron en esta etapa y en las posteriores cantidades más generosas de reanimación. En la etapa pre-ingreso (35.1 ml/kg vs. 46.1 ml/kg; $p < 0.001$). En las primeras 24 horas (41.1 ml/kg vs. 57.5 ml/kg; $p < 0.0001$). A las 72 horas, los pacientes en el grupo que no desarrolló falla orgánica disminuyó su aporte, mientras que los pacientes desarrollaron falla continuaron con la tendencia a incrementar sus volúmenes (32.5 ml/kg vs. 63 ml/kg; $p < 0.0001$).

Estas diferencias no solo se presentaron entre grupos (con falla vs. sin falla), también fueron evidentes y significativas en el análisis longitudinal a las 24 horas ($p < 0.01$) y a las 72 horas ($p < 0.0001$). En ambos grupos se reportaron balances positivos entre el ingreso y la evaluación a las 24 horas, estos balances sin embargo fueron de distinta magnitud, la diferencia en el balance entre las 24 horas y el ingreso en los pacientes que NO desarrollaron falla orgánica fue en promedio de 6 ml/kg (IC 95 %: 3.6, 8.4 ml/kg; $p < 0.0001$), mientras que los pacientes que SI presentaron falla orgánica este balance fue mayor, su promedio se ubicó en 11.4 ml/kg (IC 95 %: 9.1, 13.7 ml/kg; $p < 0.0001$).

La diferencia en el balance entre las 24 horas y las 72 horas para quienes NO presentaron falla fue negativa y en promedio de -8.6 ml/kg (IC 95 %: -11, -6.2 ml/kg; $p < 0.0001$), mientras los pacientes que SI presentaron falla se mantuvo positivo, en promedio 5.5 ml/kg (IC 95 %: 2.2, 8.7 ml/kg; $p = 0.001$).

4.2. ANÁLISIS POR DISFUNCIONES

176 pacientes presentaron falla orgánica nueva calificada como el cambio en el score de SOFA ≥ 2 puntos desde el ingreso al final del seguimiento a las 72 horas, de ellos la mayoría de los pacientes presentaron compromiso en uno o dos órganos (39.8 % y 32.4 % respectivamente), en un 24.4 % se evidenció compromiso de tres órganos ($n = 43/176$), y apenas un 3.4 % de pacientes presentaron compromiso de cuatro órganos.

Valorados de manera independiente los sistemas respiratorio, renal y neurológico fueron los más susceptibles de desarrollar nueva falla, en el grupo general estos tres órganos representaron el 25.1 %. El score correspondiente a coagulación fue el siguiente en afectarse con un 14.5 % de fallos nuevos. Los sistemas hemodinámico y hepático fueron en el grupo general los menos afectados.

Este patrón de nuevas fallas fue diferente de acuerdo al balance general alcanzado entre el ingreso y las 72 horas, para quienes alcanzaron balances neutros calificados como una diferencia $\leq 0L$, la tasa de fallas fue significativamente menor, siendo el neurológico el predominante con el 30.9 %. El resto de fallos correspondieron con menos del 10.0 % de pacientes.

Los pacientes que presentaron balances positivos ($> 0L$) desarrollaron en casi todos los órganos tasas de falla mayores que sus contrapartes, los órganos más comprometidos fueron el respiratorio y el renal con un 38.9 % para cada uno, alteraciones nuevas en coagulación alcanzaron el 22.6 %. Las fallas hemodinámicas y hepáticas no se modificaron de manera significativa entre grupos al final del seguimiento, ver tabla 8 y en la figura 16.

Tabla 8. Resumen del desarrollo de nuevo fallo orgánico en el grupo general y de acuerdo al balance hídrico reportado entre el ingreso y las 72 horas de evolución, considerándose neutro ($\text{Balance} \leq 0L$) y positivo ($\text{Balance} > 0L$).

Fallo	Todos		Balance Neutro		Balance Positivo		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Hemodinámico, (n, %)	23	6.8	11	7.4	12	6.3	0.87
Respiratorio, (n, %)	85	25.1	11	7.4	74	38.9	<0.0001
Coagulación, (n, %)	49	14.5	6	4.0	43	22.6	<0.0001
Neurológico, (n, %)	85	25.1	46	30.9	39	20.5	0.04
Renal, (n, %)	85	25.1	11	7.4	74	38.9	<0.0001
Hepático, (n, %)	10	2.9	2	1.3	8	4.2	0.20

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

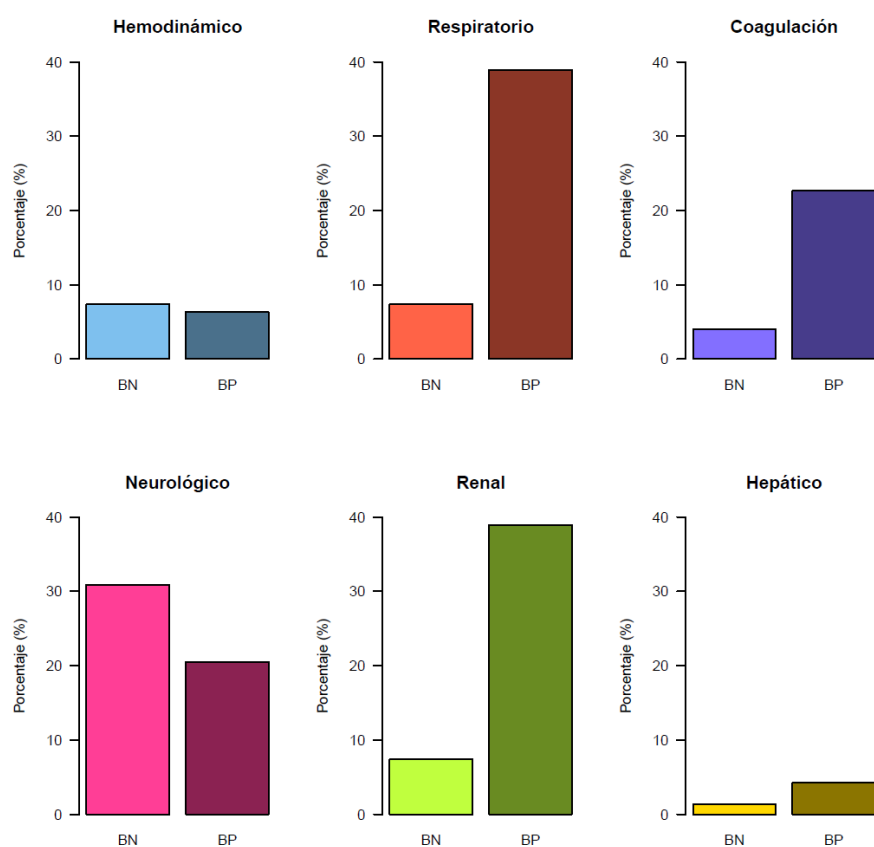


Figura 16. Porcentaje de pacientes con falla orgánica nueva en pacientes con balance positivo (BP: $> 0L$), y balance neutro o negativo (BN $\leq 0L$), valorados entre el ingreso y las 72 horas de seguimiento.

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

4.2.1. DISFUNCIÓN HEMODINÁMICA.

Aproximadamente el 6.8 % (n = 23) desarrolló falla hemodinámica nueva calificada como el cambio ≥ 2 puntos sobre el basal.

En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas (Balance ≤ 0 L) no modificaron la tasa de fallo hemodinámico de manera significativa, para quienes tuvieron balances neutros 7.4 comparado con aquellos que tuvieron balance positivo 6.3, la diferencia de riesgo fue de apenas -1.1 % (IC 95 %: -7.1, 5 %; p = 0.87). En el análisis multivariado, sin embargo, un balance positivo entre las 72 horas y el ingreso, resultó protector para un nuevo fallo hemodinámico de manera marginal, ORadj: 0.811 (IC 95 %: 0.661 - 0.997; p = 0.04), la diferencia en el balance (72h) no modificó el riesgo de fallo hemodinámico, ver tabla 8.

4.2.2. DISFUNCIÓN RESPIRATORIA

Aproximadamente el 25.1 % (n = 85) desarrolló falla respiratoria nueva. En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas (Balance ≤ 0 L) disminuyeron de manera significativa la probabilidad de falla respiratoria, para quienes tuvieron balances neutros 7.4 % comparado con aquellos que tuvieron balance positivo 38.9 %, la diferencia de riesgo fue del 31.6 % (IC 95 %: -7.1, 5 %; p < 0.0001), ver tabla 8.

En el análisis multivariado el cambio en el balance hídrico a las 72 horas(72h), se asoció de manera independiente y significativa con la probabilidad de desarrollar nuevo fallo respiratorio; el ORadj: 2.12 (IC 95 %: 1.76 - 2.61; p < 0.0001), balances

hídricos $\geq 1L$ presentaron una Sens: 80.0 % (IC 95 %: 70.6 - 88.2 %), Esp: 76.8 % (IC 95 %: 71.3 - 81.9 %) con un AUC: 0.82 (IC 95 %: 0.76 - 0.87), ver figura 17.

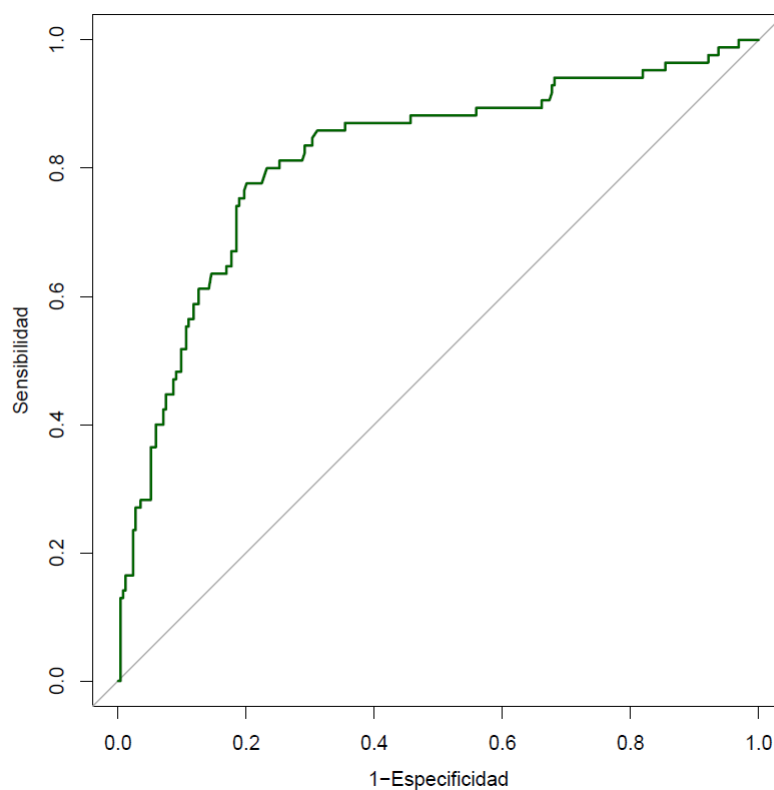


Figura 17. Curva ROC para predicción de nueva falla respiratoria con el cambio de balance a las 72 horas (72h).

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

4.2.3. FALLA EN COAGULACIÓN

Aproximadamente el 14.5 % (n = 49) desarrolló alteraciones nuevas en los parámetros de coagulación (plaquetas).

En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas (Balance $\leq 0 L$) disminuyeron de manera significativa la probabilidad de falla en coagulación, para quienes tuvieron balances neutros 4 % comparado con

aquellos que tuvieron balance positivo 22.6 %, la diferencia de riesgo fue del 18.6 % (IC 95 %: 11.3, 25.9 %; $p < 0.0001$), ver tabla 8.

En el análisis multivariado el cambio en el balance hídrico a las 72 horas (72h), se asoció de manera independiente y significativa con la probabilidad de desarrollar alteraciones nuevas en la categoría de coagulación; el ORadj: 1.64 (IC 95 %: 1.37 - 1.99; $p < 0.0001$), balances hídricos $\geq 1L$ presentaron una Sens: 75.5 % (IC 95 %: 63.3 - 85.8 %), Esp: 69.0 % (IC 95 %: 63.8 - 74.1 %) con un AUC: 0.77 (IC 95 %: 0.71 - 0.84), ver figura 18.

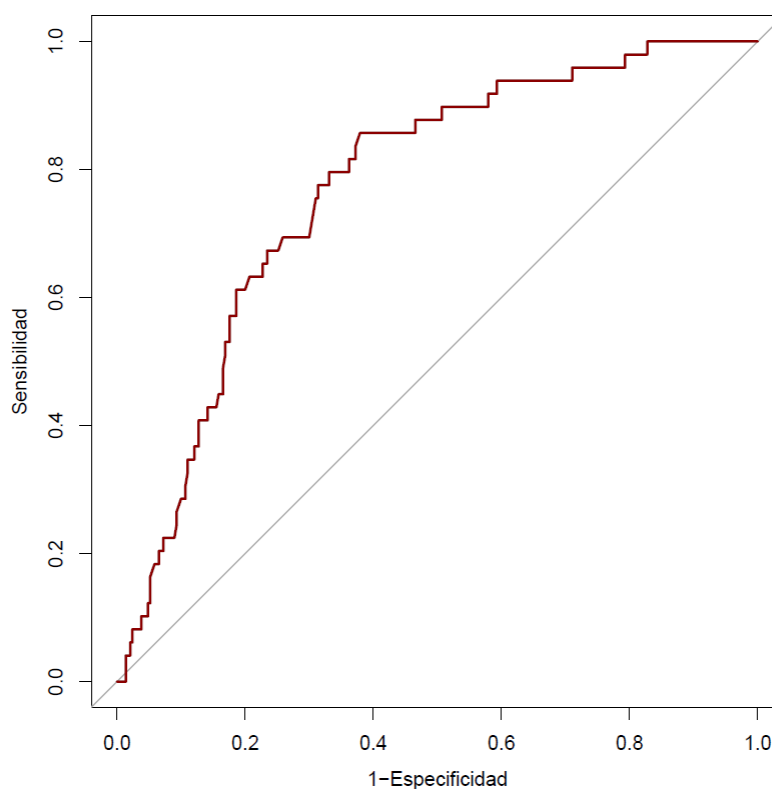


Figura 18. Curva ROC para predicción de nueva falla en coagulación (disminución en el contejo de plaquetas) con el cambio de balance a las 72 horas (72h).

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autoría Propia

4.2.4. DISFUNCIÓN NEUROLOGICA.

Aproximadamente el 25.1 % (n = 85) desarrolló alteración nueva neurológica.

En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas (Balance ≤ 0 L) presentaron un incremento en la falla neurológica de manera marginal, para quienes tuvieron balances neutros esta falla se presentó en el 30.9 % comparado con aquellos que tuvieron balance positivo 20.5 %, la diferencia de riesgo fue del -10.3 % (IC 95 %: -20.3, -0.4 %; p = 0.04), ver tabla 8.

En el análisis multivariado con ajuste de covariables el cambio en el balance hídrico perdió su asociación con la presencia de falla neurológica, el ORadj: 0.90 (IC 95 %: 0.79 - 1.02; p = 0.11), por el contrario, la presencia de este fallo solo se evidenció con sexo, siendo el riesgo menor en pacientes masculinos el ORadj: 0.57 (IC 95 %: 0.33 - 0.96; p = 0.04) y con el peso al ingreso el ORadj: 1.04 (IC 95 %: 1.02 - 1.07; p < 0.001).

4.2.5. DISFUNCION RENAL

Aproximadamente el 25.1 % (n = 85) desarrollaron nueva disfunción renal En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas (Balance ≤ 0 L) presentaron menores tasas de falla renal, esta disminución fue significativa, para quienes tuvieron balances neutros se presentó falla renal nueva en el 7.4 % comparado con aquellos que tuvieron balance positivo 38.9 %, la diferencia de riesgo fue del 31.6 % (IC 95 %: 22.9, 40.3 %; p < 0.001), ver tabla 8.

En el análisis multivariado con ajuste de covariables el cambio en el balance hídrico mantuvo una asociación importante con el desarrollo de nueva falla renal, además de la edad que fue directamente proporcional a la presencia de este fallo; balances

positivos presentaron un riesgo de falla renal con un ORadj: 2.06 (IC 95 %: 1.71 - 2.52; $p < 0.0001$), mientras que la edad tuvo un riesgo de ORadj: 1.017 (IC 95 %: 1.003 - 1.032; $p = 0.02$).

Balances hídricos $\geq 1L$ presentaron una Sens: 80.0 % (IC 95 %: 70.6 - 88.2 %), Esp: 76.8 % (IC 95 %: 71.7 - 81.9 %) con un AUC: 0.82 (IC 95 %: 0.76 - 0.87), ver figura 19.

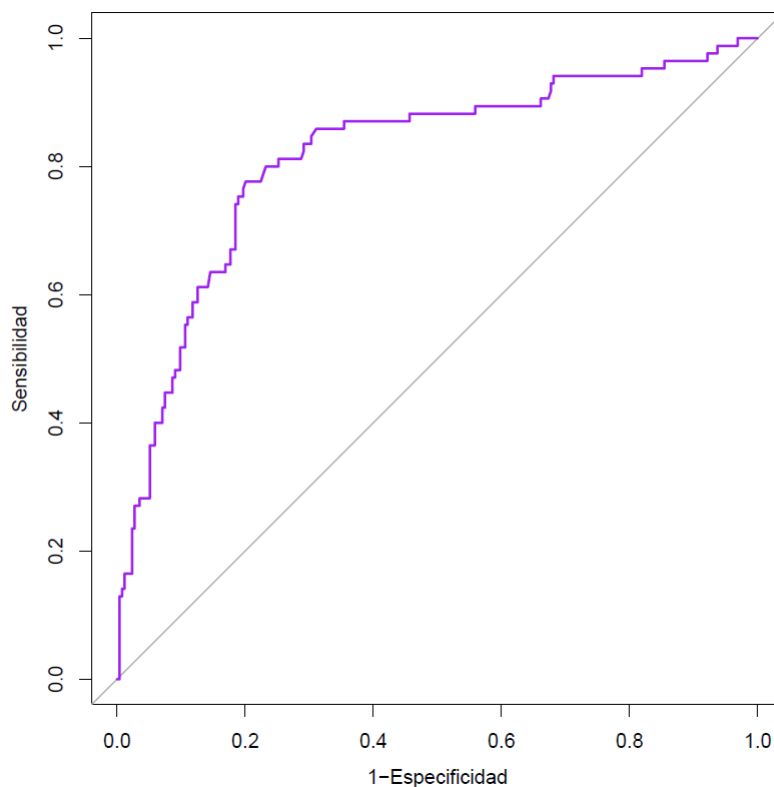


Figura 19. Curva ROC para predicción de nueva falla renal con el cambio de balance a las 72 horas (72h).

Fuente: Historia clínica
Elaboración: Autoría Propia

4.2.6. DISFUNCIÓN HEPÁTICA.

Aproximadamente el 2.9 % (n = 10) desarrollaron nueva disfunción hepática. En el análisis bi-variado, los pacientes que presentaron balances neutros o negativos a las 72 horas ($\text{Balance} \leq 0 \text{ L}$) no modificaron el riesgo de fallo hepático. Para quienes tuvieron balances neutros se presentó falla hepática nueva en el 1.3 % comparado con aquellos que tuvieron balance positivo 4.2 %, la diferencia de riesgo fue del 2.9 % (IC 95 %: -1.1, 6.9 %; p = 0.20), ver tabla 8. Las escasas presencias de eventos en los grupos de estudio no permitieron realizar análisis multivariados.

CAPÍTULO V

5. DISCUSIÓN

Nuestro estudio demuestra que el presentar una acumulación de fluidos mayor de cuatro litros o su equivalente 63 ml/kg se asocia con un riesgo de 1,4 veces (especificidad 92,6%) para el desarrollo de nuevos fallos orgánicos en el sistema renal, coagulación, neurológico y perpetuación del fallo respiratorio, en los pacientes con sepsis y choque séptico cuando este balance hídrico se mantiene positivo durante 72 horas.

Durante el curso de la sepsis y choque séptico hay alteraciones microcirculatorias, fuga capilar, liberación de citocinas proinflamatorias, hipotensión entre otros, lo que lleva al personal médico a utilizar la reanimación hídrica guiada por objetivos como primera línea de manejo a 30 ml/kg, con la finalidad de disminuir la mortalidad y el fallo de órganos (Rhodes et al., 2017b; Rivers et al., 2001), mientras mayor inestabilidad hemodinámica presenta el paciente mayor cantidad de líquidos puede ser necesaria para conseguir su estabilización, pero se debe tomar en cuenta que únicamente la mitad de los pacientes son respondedores a volumen (Marik PE, Baram, & Vahid, 2008) por lo que la administración excesiva de fluidos no siempre es lo mejor.

Estudios como la Terapia Guiada por Objetivos de Rivers y otros similares a este como ProCESS, ProMISE, ARISE utilizaron una importante cantidad de fluidos durante la fase de reanimación, en otros como el FENICE el 48,9% de los pacientes recibieron una tasa media de administración de líquidos de 1000ml/h (Cecconi et al., 2015), estos datos hacen necesario conocer la cantidad de líquidos endovenosos

administrados en ml/kg como un parámetro que ayude a guiar la reanimación hídrica sin hacer más daño al paciente. En nuestra hipótesis el balance hídrico positivo se relaciona con el fallo de órganos y en efecto los datos encontrados en diferentes estudios correlacionan el balance hídrico positivo con la presencia de fallo renal, respiratorio, coagulación (Bouhemad et al., 2009; Boyle et al., 2007; Cordemans et al., 2012; Herbert P. Wiedemann et al., 2006; Malbrain et al., 2014; Monnet & Teboul, 2007; Nguyen et al., 2018, 2018).

En nuestros resultados existió disfunción neurológica esta ha sido reportada en los últimos 2 años como causada por balances positivos secundarios a edema vasogénico a nivel cerebral y agravamiento de la isquemia hipóxica (Nguyen et al., 2018). Es preocupante que más de la mitad de los pacientes que presentaron disfunciones orgánicas, hayan superado el promedio internacional de balance hídrico positivo (53% vs 40%)(Vikram Balakumar et al., 2017). En el estudio FENICE se vio que las herramientas de predicción de respuesta a fluidos no son utilizadas de forma rutinaria y el 72% de los pacientes recibió líquidos sin utilizar variables de seguridad (Cecconi et al., 2015), por lo que consideramos que nuestros resultados pueden tener implicaciones sobre la forma como se maneja la reanimación de los pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de cuidados intensivos.

Hemos identificado algunas limitantes como son el número de investigadores, la calidad de los datos previos al ingreso a terapia intensiva y ciertos parámetros que no fueron considerados en la recolección de datos tales como días de ventilación mecánica, estadía hospitalaria, patologías preexistentes, uso y duración de sedoanalgesia, relajantes musculares, uso o no de herramientas que guíen la

reanimación hídrica, y finalmente si el paciente proviene del área de emergencia, clínica o quirúrgica, estos datos nos permitirían ampliar el estudio y documentar la correlación entre estas variables y el balance hídrico positivo, también debemos decir que nuestro estudio se realizó en pacientes críticamente enfermos dentro de la unidad de cuidados intensivos, por lo que el valor en ml/kg de balance hídrico positivo no puede extrapolarse a los pacientes con patologías no críticas.

Nuestros hallazgos destacan la importancia de reconocer un punto crítico en que la administración de líquidos endovenosos constituye un efecto perjudicial para el paciente, aceptar el hecho que las soluciones intravenosas son fármacos, que traen efectos adversos, y que su mal uso con lleva a desarrollo de disfunciones orgánicas y por ende mayor costo en prestación de salud, el médico debe tener en cuenta las fases de reanimación y el concepto de las “DDDD” (Medicamentos (**d**rugs), **d**osis, **d**uración y **d**e escalamiento) propuestos por Malbrain, lo que evitaría el excesivo volumen intravenoso encontrado en nuestro medio y por ende el desarrollo de fallo orgánico. Siendo necesario una mayor educación en su aplicación

Proponemos que los valores hallados en nuestro estudio de 4 litros de balance total y 63 mililitros por kilogramos de peso a las 72 horas, sean utilizados como una herramienta adicional en la evaluación del estado hídrico en el paciente crítico. Pues su alta especificidad nos permite usarla como un valor protector para evitar lesión de órganos asociadas. De estos resultados surgen nuevas interrogantes no evaluadas en nuestro estudio y que requerirán investigación: ¿Se administra lo que el paciente requiere?, ¿Valoramos parámetros hemodinámicos de respuesta a fluidos antes

durante y después de administrar líquidos?, ¿Se evalúa nuevas disfunciones en los órganos tras tener un balance positivo?, ¿Se evalúa el conocimiento del tema de los médicos involucrados? Preguntas que futuros investigadores en nuestro medio podrán hacerlo.

CAPÍTULO VI

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

6.1. CONCLUSIONES

- Se demuestra que un balance hídrico positivo total de 63 mililitros por kilogramo o un balance acumulado total sobre 4 litros a las 72 horas se encuentra asociado con desarrollo de disfunciones orgánicas, independiente de otras variables analizadas.
- Existió un incremento de la escala de SOFA asociada a un balance hídrico positivo.
- Se evidencia que las fallas asociadas a balance hídrico positivo fueron respiratoria, renal, coagulación y neurológica.
- El mantener un balance hídrico positivo desde el ingreso hasta las 72 demostró ser un indicador bastante fiable para predecir disfunciones.

6.2. RECOMENDACIONES

- De acuerdo a los resultados se recomienda de evitar balances positivos excesivos durante la reanimación en las primeras 72 horas de manejo de sepsis y choque séptico, proponemos el uso de protocolos que valoren a diario el requerimiento de nuevas cargas hídricas, así como inicio de des

resucitación para evitar las complicaciones secundarias pudiendo alcanzar este objetivo mediante el uso de predictores de respuesta a fluidos como una guía en el manejo de estos pacientes, y en la evaluación diaria aplicar los 4 hits de la reanimación (ROSE).

- Debido a su alta especificidad proponemos un valor de alarma con un balance hídrico absoluto ≥ 3.5 L a las 24 horas y ≥ 4.0 L a las 72 horas, como predictivo de falla orgánica.
- Hay que destacar que más de la mitad de la población estudiada presentó balance hídrico positivo y fallas asociadas, lo que es preocupante pues la tendencia actual es a disminuir el mismo.
- Finalmente este estudio es base para realizar futuros estudios en relación a factores asociados a balance positivo incluidos nivel de conocimiento actual de la población involucrada en manejo de pacientes, y uso de protocolos de manejo interno.

BIBLIOGRAFÍA

- Alsous, F., Khamiees, M., DeGirolamo, A., Amoateng-Adjepong, Y., & Manthous, C. A. (2000). Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: A retrospective pilot study. *Chest*, *117*(6), 1749–1754.
<https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1749>
- Andaluz, D., & Ferrer, R. (2017, June). SIRS, qSOFA, and organ failure for assessing sepsis at the emergency department. *Journal of Thoracic Disease*, *9*(6), 1459–1462. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.36>
- Bailey, M., Bellomo, R., Peter, A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Hold-, A., ... Inten-, N. Z. (2014). Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock - ARISE. *The New Englad Journal of Medicine*.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
- Barnato, A. E., Bell, D., Bellomo, R., Davies, A., Delaney, A., Harrison, D. A., ... Webb, S. A. R. (2015). A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock : the ARISE , ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Medicine*, *41*(9), 1549–1560.
<https://doi.org/10.1007/s00134-015-3822-1>
- Bellomo, R., Ronco, C., Mehta, R. L., Asfar, P., Helms, J. B., Darmon, M., ... Olivier, J. B. (2017). Acute kidney injury in the ICU : from injury to recovery : reports from the 5th Paris International Conference. *Annals of Intensive Care*, 1–40. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0260-y>
- Bentzer, P., Griesdale, D. E., Boyd, J. H., MacLean, K., Sirounis, D., & Ayas, N. T.

- (2016). Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 316(12), 1298–1309. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12310>
- Bouchard, J., Soroko, S. B., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., Ikizler, T. A., Paganini, E. P., ... Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. (2009). Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International*, 76(4), 422–427. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.159>
- Bouhemad, B., Nicolas-Robin, A., Arbelot, C., Arthaud, M., Féger, F., & Rouby, J. J. (2009). Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Critical Care Medicine*, 37(2), 441–447. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318194ac44>
- Boyd, J. H., Frcp, C., Forbes, J., Nakada, T., Walley, K. R., Frcp, C., ... Frcp, C. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*, 39(2), 259–265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>
- Boyle, A., Maurer, M. S., & Sobotka, P. A. (2007). Myocellular and Interstitial Edema and Circulating Volume Expansion as a Cause of Morbidity and Mortality in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*, 13(2), 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2006.10.015>
- Bruce M. Koeppen, MD, P., & Bruce A. Stanton, P. (2013). Physiology of Body Fluids. In Elsevier (Ed.), *Renal Physiology* (pp. 5–18). Philadelphia: MOSBY.
- Cao, R.-N., Tang, L., Xia, Z.-Y., & Xia, R. (2019). Endothelial glycocalyx as a potential therapeutic target in organ injuries. *Chinese Medical Journal*, 132(8),

963–975. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000177>

Cecconi, M., Hofer, C., Teboul, J. L., Pettila, V., Wilkman, E., Molnar, Z., ... De Backer, D. (2015). Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Medicine*, *41*(9), 1529–1537. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3850-x>

Chao, W. C., Tseng, C. H., Chien, Y. C., Sheu, C. C., Tsai, M. J., Fang, W. F., ... Chan, M. C. (2018). Association of day 4 cumulative fluid balance with mortality in critically ill patients with influenza: A multicenter retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS ONE*, *13*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190952>

Chappell, D., & Jacob, M. (2014). Role of the glycocalyx in fluid management: Small things matter. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, *28*(3), 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2014.06.003>

Child, D. L., Cao, Z., Seiberlich, L. E., Brown, H., Greenberg, J., Swanson, A., ... Robinson, S. B. (2015). The costs of fluid overload in the adult intensive care unit: is a small-volume infusion model a proactive solution? *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, *7*, 1–8. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S72776>

Coats, T. J., Brazil, E., & Heron, M. (2006). The effects of commonly used resuscitation fluids on whole blood coagulation. *Emergency Medicine Journal*, *23*(7), 546–549. <https://doi.org/10.1136/emj.2005.032334>

Colbert, J. F., & Schmidt, E. P. (2016). Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clinics in Chest Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.009>

Connor, M. E. O. (2015a). Fluid Overload. *Critical Care Medicine*, *31*, 803–821.

<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.013>

- Connor, M. E. O. (2015b). Fluid Overload Fluid overload Edema Critical illness Diuretics Ultrafiltration, *31*, 803–821. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.013>
- Consett J. (1989). Time Before Time The Origins of intravenous Fluid Therapy. *The Lancet*, 32–41. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=WNnWQbvhtmcC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Time+before+Time&ots=XXdOePQ-CX&sig=b6_AcEG3F-AS-3fm0wFkhYdwB_A%5Cnhttp://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=WNnWQbvhtmcC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Time+Before+Time&ots=XXdOePQ-E0&sig=f2EHk6
- Cordemans, C., Laet, I. De, Regenmortel, N. Van, Schoonheydt, K., Dits, H., Malbrain, M. L., & Huber, W. (2012). Fluid management in critically ill patients: The role of extravascular lung water, Abdominal hypertension, Capillary leak, And fluid balance. *Annals of Intensive Care*, 2012(Suppl 1), 18–23. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>
- Costanzo, L. S. (2011). *Fisiología*. (ELSEVIER, Ed.), *The British Journal of Psychiatry* (4th ed., Vol. 111). <https://doi.org/10.1192/bjp.111.479.1009-a>
- Cronhjort, M., Hjortrup, P. B., & Holst, L. B. (2016). Association between fluid balance and mortality in patients with septic shock : a post hoc analysis of the TRISS trial, 1–9. <https://doi.org/10.1111/aas.12723>
- Dellinger, R. (2013). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Critical Care Medicine*, 20(3), 135–138. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31827e83af>
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ...

- Levy, M. M. (2004). Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical Care and Shock*, 7(3), 171–194.
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4>
- Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M., Jaeschke, R., ... Vincent, J. L. (2008). *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Medicine* (Vol. 34). <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0934-2>
- Desai, K. V., Laine, G. A., Stewart, R. H., Cox, C. S., Quick, C. M., Allen, S. J., & Fischer, U. M. (2008). Mechanics of the left ventricular myocardial interstitium: Effects of acute and chronic myocardial edema. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 294(6), 2428–2434.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00860.2007>
- Donald M. Yealy, J. A. K. (2014). A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock The ProCESS Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 1683–1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>
- Edwards, M. R., & Mythen, M. G. (2014). Fluid therapy in critical illness. *Extreme Physiology & Medicine*, 3(16), 1–9.
- Gieling, R. G., Ruijter, J. M., Maas, A. A. W., Weerman, M. A. V. D. B., Dingemans, K. P., W., Fibo J. Kate, T., ... Lamers, W. H. (2004). Hepatic Response to Right Ventricular Pressure Overload. *Gastroenterology*, 127, 1210–1221. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.07.057>
- Guerin, L., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2013). Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 27(2), 177–185.

<https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.06.002>

Herbert P. Wiedemann, M. D., Arthur P. Wheeler, M. D., Gordon R. Bernard, M. D., B. Taylor Thompson, M. D., Douglas Hayden, M. A., Ben deBoisblanc, M. D., ... Andrea L. Harabin, P. D. (2006). Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine*, 354, 2564–2575. <https://doi.org/DOI: 10.1056/NEJMoa062200>

Hjortrup, P. B., & Delaney, A. (2017). Fluid management in the ICU: has the tide turned? *Intensive Care Medicine*, 43(2), 237–239. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4605-z>

Ince, C., Mayeux, P. R., Nguyen, T., Gomez, H., Hernandez, G., Kellum, J. A., & Ospina-tasco, G. A. (2016). The Endotelium in Sepsis. *Shock*, 45(3), 259–270. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>

INEC. (2014). Vdatos |.

J.L, V., R., M., J., T., S., W., A., D. M., & H., B. (1996). THE SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.*

Jacob, M., & Chappell, D. (2013). Reappraising Starling : the physiology of the microcirculation. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d5e>

Janakan, G., & Ellis, H. (2013). Dr Thomas Aitchison Latta (c1796-1833): Pioneer of intravenous fluid replacement in the treatment of cholera. *Journal of Medical Biography*, 21(2), 70–74. <https://doi.org/10.1258/jmb.2012.012004>

Jose Bouchard, Soroko, S. B., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2009). Fluid accumulation , survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International*, 422–427. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.159>

- Kelm, D. J., Perrin, J. T., Cartin-ceba, R., Gajic, O., Schenck, L., & Kennedy, C. C. (2015). Fluid Overload in Patientes 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 has been shown to reduce mortality and both hospital, *43*(1), 68–73.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>
- Kissoon, N. R., Mandrekar, J. N., Fugate, J. E., Lanzino, G., Wijdicks, E. F. M., & Rabinstein, A. A. (2015). Positive Fluid Balance is Associated with Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *24*(10), 2245–2251.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.027>
- Kozek-Langenecker, S. A. (2015). Fluids and coagulation. *Current Opinion in Critical Care*, *21*(4), 285–291.
<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000219>
- Kundra, P., & Goswami, S. (2019a). Endothelial glycocalyx: Role in body fluid homeostasis and fluid management. *Indian Journal of Anaesthesia*, *49*(4), 6–14.
<https://doi.org/10.4103/ija.IJA>
- Kundra, P., & Goswami, S. (2019b). Review Article Endothelial glycocalyx: Role in body fluid homeostasis and fluid management. *Indian Journal of Anaesthesia*, *49*(4), 6–14. <https://doi.org/10.4103/ija.IJA>
- Macedo, E., Bouchard, J., Soroko, S. H., Chertow, G. M., Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2010). Fluid accumulation , recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Critical Care*, *14*.
- Madias, J. E. (2005). Apparent amelioration of bundle branch blocks and

intraventricular conduction delays mediated by anasarca. *Journal of Electrocardiology*, 38(2), 160–165.

<https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2004.09.002>

Malbrain, M. L. N. G., Marik, P., Witters, I., Cordemans, C., Kirkpatrick, A. W., Roberts, D. J., & Van Regenmortel, N. (2014). Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 46(5), 361–380. <https://doi.org/10.5603/AIT.2014.0060>

Malbrain, M. L. N. G., Van Regenmortel, N., Saugel, B., De Tavernier, B., Van Gaal, P. J., Joannes-Boyau, O., ... Monnet, X. (2018). 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. *Annals of Intensive Care*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>

Marik, P., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest*, 134(1), 172–178. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2331>

Marik, P., Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, 37(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>

Marik, P., Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2010). Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 11(3), 102–112. <https://doi.org/10.1111/j.1778-428X.2010.01133.x>

Marik, Paul E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? *Chest*, 134(1), 172–178. <https://doi.org/10.1378/chest.07->

2331

- Marik, Paul Ellis, Cavallazzi, R., Vasu, T., & Hirani, A. (2009). Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Critical Care Medicine*, *37*(9), 2642–2647. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a590da>
- Martini, R. P., Deem, S., Brown, M., Souter, M. J., Yanez, N. D., Daniel, S., & Treggiari, M. M. (2012). The association between fluid balance and outcomes after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, *17*(2), 191–198. <https://doi.org/10.1007/s12028-011-9573-0>
- Moemen, M. E. (2010). Fluid therapy : Too much or too little. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, *26*(4), 313–318. <https://doi.org/10.1016/j.egja.2010.06.001>
- Monnet, X., Marik, P. E., & Teboul, J.-L. (2016). Prediction of fluid responsiveness: an update. *Annals of Intensive Care*, *6*. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>
- Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J. L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical Care Medicine*, *34*(5), 1402–1407. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06>
- Monnet, X., & Teboul, J. (2007). Volume responsiveness, 549–553.
- Mouncey, P. R. (2015). Protocolised Management In Sepsis (PromISe): a multicentre randomised controlled trial of the, *19*(97). <https://doi.org/10.3310/hta19970>
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... Rowan, K. M. (2015). Protocolised Management In Sepsis

- (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technology Assessment*, 19(97), 1–150. <https://doi.org/10.3310/hta19970>
- Muller, L., Toumi, M., Bousquet, P. J., Riu-Poulenc, B., Louart, G., Candela, D., ... Lefrant, J. Y. (2011). An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: The mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*, 115(3), 541–547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318229a500>
- Murphy, C. V., Schramm, G. E., Doherty, J. A., Reichley, R. M., & Gajic, O. (2009). The Importance of Fluid Management in Acute Lung Injury Secondary to Septic Shock. *CHEST*, 136(1), 102–109. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2706>
- Neyra, J. A., Li, X., Canepa-escaro, F., Adams-huet, B., Toto, R. D., Yee, J., & Hedayati, S. S. (2016). Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease*, 1891–1900. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001835>
- Nguyen, D. N., Huyghens, L., Parra, J., Schiettecatte, J., Smitz, J., & Vincent, J. L. (2018). Hypotension and a positive fluid balance are associated with delirium in patients with shock. *PLoS ONE*, 13(8), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200495>
- Ogbu, O. C., Murphy, D. J., & Martin, G. S. (2015). How to avoid fluid overload. *Current Opinion in Critical Care*, 21(4), 315–321. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000211>
- Ostermann, M., Straaten, H. M. O. van, & Forni, L. G. (2015a). Fluid overload and

acute kidney injury: Cause or consequence? *Critical Care*, 19(1), 19–21.

<https://doi.org/10.1186/s13054-015-1163-7>

Ostermann, M., Straaten, H. M. O. van, & Forni, L. G. (2015b). Fluid overload and acute kidney injury: Cause or consequence? *Critical Care*, 19(1), 19–21.

<https://doi.org/10.1186/s13054-015-1163-7>

Pinsky, M. R. (2007). Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*, 132(6), 2020–2029. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0073>

Prowle, J. R., Kirwan, C. J., & Bellomo, R. (2013). Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nature Publishing Group*, 10(1), 37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>

Rewa, O., & Bagshaw, S. M. (2015a). Principles of Fluid Management. *Critical Care Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.012>

Rewa, O., & Bagshaw, S. M. (2015b). Principles of Fluid Management. *Critical Care Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.012>

Rhee, C., Jones, T. M., Hamad, Y., Pande, A., Varon, J., O'Brien, C., ... Klompas, M. (2019). Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals. *JAMA Network Open*, 2(2), e187571. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.7571>

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017a). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017b). Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>

- Rivers, E. P., Bryant, N., Havstad, S., Ressler, J., Alexandria, M., Knoblich, B., ... Tomlanovich, M. (2001). Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, *345*(19), 1368–1377.
- Rodríguez, F., Barrera, L., De La Rosa, G., Dennis, R., Dueñas, C., Granados, M., ... Jaimes, F. (2011). The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Critical Care Medicine*, *39*(7), 1675–1682. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318218a35e>
- Ruiz, G. O., & Castell, C. D. (2016). Epidemiology of severe infections in Latin American intensive care units. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, *28*(3), 261–263. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20160051>
- Russell, J. A., Rush, B., & Boyd, J. (2018). Pathophysiology of Septic Shock. *Critical Care Clinics*, *34*(1), 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.005>
- Sadaka, F., & Juarez, M. (2014). Fluid Resuscitation in Septic Shock : The Effect of Increasing Fluid Balance on Mortality. *Journal of Intensive Care*, *29*(4), 213–217. <https://doi.org/10.1177/0885066613478899>
- Silva, J. M., De Oliveira, A. M. R. R., Nogueira, F. A. M., Vianna, P. M. M., Pereira Filho, M. C., Dias, L. F., ... Malbouisson, L. M. S. (2013). The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: A multicenter prospective study. *Critical Care*, *17*(6). <https://doi.org/10.1186/cc13151>
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, *315*(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>

- Sira, J., & Eyre, L. (2016). Physiology of haemostasis. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 17(2), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2015.11.004>
- Sirvent, J. M., Ferri, C., Baró, A., Murcia, C., & Lorencio, C. (2015a). Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *American Journal of Emergency Medicine*, 33(2), 186–189. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>
- Sirvent, J. M., Ferri, C., Baró, A., Murcia, C., & Lorencio, C. (2015b). Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *American Journal of Emergency Medicine*, 33(2), 186–189. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>
- Treggiari, M. M., & Deem, S. (2009). Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Current Opinion in Critical Care*, 15(2), 83–86. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32832922d1>
- Uchimido, R., Schmidt, E. P., & Shapiro, N. I. (2019). The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Critical Care*, 23, 1–12.
- Vaara, S. T., Korhonen, A., Kaukonen, K., Nisula, S., Inkinen, O., Hoppu, S., ... Pettilä, V. (2012). Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study.
- Varrier, M., & Ostermann, M. (2015). Fluid Composition and Clinical Effects. *Critical Care Clinics*. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.06.014>
- Vikram Balakumar, M., Raghavan Murugan, MD, MS, FRCP, F., Florentina E. Sileanu, M., Paul Palevsky, M., Gilles Clermont, MD, Ms., & John A. Kellum, MD, M. (2017). Both Positive and Negative Fluid Balance May Be Associated

with Reduced Long-term Survival in the Critically Ill. *Physiology & Behavior*, 176(8), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>

Vincent, J. L., & Weil, M. H. (2006). Fluid challenge revisited. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1333–1337. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5>

Weinbaum, S., Tarbell, J. M., & Damiano, E. R. (2007). The Structure and Function of the Endothelial Glycocalyx Layer. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 121–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959>

Yealy, D. M., Kellum, J. A., Huang, D. T., Barnato, A. E., Weissfeld, L. A., Pike, F., ... Angus, D. C. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England Journal of Medicine*, 370(18), 1683–1693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>

Zhang, L., Chen, Z., Diao, Y., Yang, Y., & Fu, P. (2015). Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care*, 30(4), 860.e7-860.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.03.025>

ANEXOS

ANEXO 1.

FORMULARIO VIRTUAL PARA RECOLECCIÓN DE DATOS: (En formularios de Google)

Disponible en Línea en: <https://goo.gl/forms/ByLjmKxUoONkzgt1>

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

*Obligatorio

FORMULARIO

SIGLAS DEL PACIENTE *

Colocar solamente Primeras 2 Letras de Nombre y Apellido y 3 Últimos Dígitos de Numero de Cédula Letra en Mayúscula (EJEMPLO: JUC0355)

Tu respuesta

FECHA DE INGRESO AL ESTUDIO *

Fecha

dd/mm/aaaa

SEXO

Hombre

Mujer

EDAD *

VALOR NUMÉRICO (EJEMPLO: 24, 72, 80)

Tu respuesta

PESO CORPORAL AL INGRESO A UCI *

Tu respuesta

BALANCE HÍDRICO PREVIO AL INGRESO A UCI *

NUMERO EN MILILITROS (EJEMPLO: 4000)

Tu respuesta

BALANCE HÍDRICO A LAS 24 HORAS ACUMULADO *

NUMERO EN MILILITROS (EJEMPLO: 4000) (suma de balance hidrico de bitacora a las 24 horas)

Tu respuesta

BALANCE HÍDRICO A LAS 72 HORAS ACUMULADO *

NUMERO EN MILILITROS (EJEMPLO: 4000) (suma de balance hidrico de bitacora a las 72 horas)

Tu respuesta

ESCALA SOFA AL INGRESO *

PUNTAJE NUMERICO DE SOFA SCORE 0-24

Tu respuesta

ESCALA SOFA A LAS 24 HORAS *

PUNTAJE NUMERICO DE SOFA EN PUNTAJE NUMÉRICO A LAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN UCI

Tu respuesta

ESCALA SOFA A LAS 72 HORAS *

PUNTAJE NUMERICO DE SOFA EN PUNTAJE NUMÉRICO A LAS 72 HORAS DE ESTANCIA EN UCI

Tu respuesta

DISFUNCIÓN ORGÁNICA

Incremento de Puntaje SOFA 2 puntos o mas a las 72 horas en relación a su ingreso.

- Sí
 No

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR *

Inicio o incremento de drogas vasoactivas en relación a ingreso

- Sí
 No

DISFUNCIÓN RENAL *

Incremento de creatinina sérica sobre 0,3 mg/dl en relación a valor inicial o oliguria menor a 500 ml en 24 horas.

- Sí
 No

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA *

Descenso de escala de coma de glasgow dos puntos o glasgow menor a 15

- Sí
 No

TRASTORNO DE LA COAGULACIÓN *

Descenso de contaje plaquetario en relación a valoración inicial

- Sí
 No

DISFUNCIÓN RESPIRATORIA *

Caída del índice pao2/fio2 en relación al ingreso

- Sí
 No

TRASTORNO HEPÁTICO *

Incremento de nivel de bilirrubinas en relación al control inicial

- Sí
 No

[ATRÁS](#)[ENVIAR](#)

ANEXO 3.

Escala SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) adaptada al español de la sociedad europea de Terapia Intensiva. (J.L et al., 1996)

Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥70 mmHg	PAM <70mm Hg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a ≤ 0,1 o Norepinefrina a ≤ 0,1	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina > 0,1 o Norepinefrina a > 0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂: presión arterial de oxígeno; FIO₂: fracción de oxígeno inspirado; SaO₂, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.