

FLUÏDOTERÀPIA GUIADA AMB PICCO® EN PACIENTS AMB XOC SÈPTIC

Tesi doctoral per aspirar al grau de Doctora en Medicina
del programa de Doctorat del Departament de Cirurgia



Universitat Autònoma de Barcelona

Autora: Adriana Bataller Bassols



Directors:

Dra. Miriam de Nadal Clanchet

Dr. Manel Armengol Carrasco



Barcelona, Juliol del 2014

Hospital Universitari Vall d'Hebron

AGRAÏMENTS:

De petita, sempre em deien, que quan es comença una cosa, s'ha d'acabar, i és per això que, en primer lloc, vull agrair als meus pares que m'hagin donat l'oportunitat, m'hagin animat i m'hagin ajudat a arribar fins aquí.

També vull donar les gràcies, a la professora doctora Miriam de Nadal, per la seva gran dedicació, la seva experiència, paciència, i per haver-me animat i ajudat, i perquè sempre ha tingut temps quan l'he necessitat, quan m'havia de corregir o simplement quan m'havia d'escoltar.

Al professor doctor Manel Armengol, per la seva experiència i pels seus consells, que, juntament amb els de la doctora de Nadal han fet possible la realització d'aquest treball.

Al doctor Marcos de Miguel, per ajudar-me, donar-me consells i trobar sempre un moment per donar-me un cop de mà amb l'estadística d'aquest estudi.

Al doctor Juan Luís Rodríguez i a la doctora Sandra Muñoz, per la seva gran ajuda en la recollida de dades, durant les tardes lliures. A la doctora Àngels Camps, la doctora Pilar Tormos, la doctora M. Rosa Sala, la doctora Ana Tesouro, el doctor Alfons Gómez i a tots els altres companys del Servei d'Anestesiologia i Reanimació per la seva inestimable col·laboració en la recollida de dades.

Al Servei d'Anestesiologia i Reanimació i al personal d'infermeria de la Unitat de Reanimació de l'Àrea General de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. El treball realitzat cada dia de forma meticulosa i professional

ha estat bàsic en l'obtenció posterior de les dades en les quals he basat l'estudi.

A la doctora Maria Antònia Poca, per ensenyar-me i ajudar-me a elaborar els gràfics del treball a l'àrea de descans de l'àrea quirúrgica, entre cirurgia i cirurgia.

Als meus companys de treball i en especial al servei d'Anestesia de l'Hospital Quirón-Teknon per animar-me i donar-me suport en tots moments en la realització d'aquest treball.

Al Pol, a l'Edna, a l'Araceli, a la Mercè i a la Vanessa per tota l'ajuda que he rebut en l'edició i la maquetació d'aquest treball.

A tots els pacients que van confiar el seu benestar en nosaltres, sense els quals no seríem capaços de seguir millorant.

A l'últim, vull agrair a la meva parella, Nacho, a la meva família i amics, tot el suport rebut durant aquests anys de treball, per animar-me constantment i fer-me aixecar el cap per seguir caminant en els moments difícils.

LLISTAT D'ABREVIATURES:

- **APACHE II:** acute physiology and chronic health evaluation
- **CO:** cabal cardíac. **IC:** cabal cardíac indexat per la superfície corporal
- **DO₂:** aport d'oxigen
- **EGDT:** Early goal direct therapy
- **EVLW:** volum d'aigua extravascular pulmonar. **EVLWI:** EVLW indexat per la superfície corporal
- **FC:** freqüència cardíaca
- **FiO₂:** fracció inspirada d'oxigen
- **FMO:** fallida multiorgànica
- **GEDV:** volum global al final de la diàstole. **GEDVI:** GEDV indexat per la superfície corporal
- **HES:** hidroxietil-midó
- **ITBV:** volum de sang intratoràcica. **ITBVI:** ITBV indexat per la superfície corporal
- **LPA:** lesió pulmonar aguda
- **PAFI:** índex d'oxigenació pulmonar. **PAFI:** P_aO_2/FiO_2
- **PAM:** pressió arterial mitja
- **PaO₂:** pressió arterial d'oxigen
- **PAS:** pressió arterial sistòlica
- **PEEP:** pressió positiva al final de l'expiració
- **PICCO:** pulse contour cardiac output
- **PVC:** pressió venosa central
- **REA:** unitat de reanimació
- **RVS:** resistències vasculars sistèmiques. **RVSI:** resistències vasculars sistèmiques indexades
- **SDRA:** síndrome de destret respiratori agut
- **SIRS:** Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica
- **SOFA:** sequential organ failure assessment
- **SSC:** surviving sepsis campaign
- **SVCO₂:** saturació venosa central d'oxigen

- **TSR:** teràpia de substitució renal
- **VO₂:** consum d'oxigen
- **VPP:** variació de la pressió del pols
- **VVS:** variació del volum sistòlic

CONTINGUT

Llistat d'abreviatures

1. INTRODUCCIÓ	9
A. Incidència i generalitats de la sèpsia	11
1. Epidemiologia i mortalitat de la sèpsia	11
2. Sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic	14
3. Fisiopatologia de la sèpsia i el xoc sèptic	17
4. Manifestacions clíniques i diagnòstic de la sèpsia	20
5. Tractament de la sèpsia. Guies clíniques	27
B. Fluidoteràpia i monitoratge en el xoc sèptic	36
1. Fluids i recomanacions d'ús en el xoc sèptic	36
2. Monitoratge de la volèmia en el pacient amb xoc sèptic	38
3. Monitoratge hemodinàmic. Sistema PICCO®	41
C. Síndrome de destret respiratori agut (SDRA) en el pacient amb xoc sèptic	48
1. Definició i incidència de la SDRA en pacients amb xoc sèptic	48
2. Edema pulmonar i aigua extravascular pulmonar (EVLW)	50
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	53
3. HIPÒTESI	57
4. OBJECTIUS	61
5. PACIENTS I MÈTODES	65
A. Disseny de l'estudi	67
1. Disseny	67
2. Grandària de la mostra	68
B. Pacients	69
1. Criteris d'inclusió	69

2.Criteris d'exclusió	69
C.Protocol de tractament basal	71
D.Instrumentació	80
1.Descripció de la intervenció	80
2.Variables a estudi.....	85
E.Recollida i processament de dades.....	87
1.Recollida de dades	87
2.Anàlisi estadística.....	87
6. RESULTATS	89
A.Descripció de la mostra.....	91
B.Dades demogràfiques i grau de gravetat dels pacients.....	91
C.Balanç de fluids, durada de VM, dies d'estada i mortalitat	95
D.Incidència de lesió pulmonar aguda i SDRA.....	96
E.Evolució de GEDV i de l'EVLW durant el període d'estudi	99
F.Relació entre l'EVLW i l'índex d'oxigenació pulmonar.....	101
7. DISCUSIÓ	103
8. CONCLUSIONS	117
9. BIBLIOGRAFIA.....	121
ÍNDIX TAULES.....	131
ÍNDIX FIGURES	133
ANNEX 1. Nivells d'evidència i graus de recomanació.....	135
ANNEX 2. Formulari de recollida de dades del Grup d'intervenció.....	137

1.INTRODUCCIÓ

A. Incidència i generalitats de la sèpsia

1. Epidemiologia i mortalitat de la sèpsia

La sèpsia és una de les malalties amb més prevalença a el món i la causa més freqüent de mort en pacients ingressats en unitats de cures intensives no coronaries.^{1,2} Aproximadament, representa un 2% de totes les hospitalitzacions que es produeixen en un país desenvolupat i entre un 6 i un 30% dels ingressos en àrees de cures intensives.³

La incidència de sèpsia greu, varia segons els estudis i la població estudiada. Als Estats Units, la incidència de sèpsia greu s'ha estimat en 300 casos/100.000 habitants l'any.⁴ A la població francesa, la incidència anual de sèpsia greu s'ha quantificat en 95 casos/100.000 habitants⁵ a Austràlia-Nova Zelanda en 77 casos/100.000 habitants⁶ i a Anglaterra-Irlanda en 51 casos/100.000 habitants⁷. A Espanya, la incidència anual de sèpsia greu és de 140 casos/100.000 habitants, i la de xoc sèptic és de 31 casos/100.000 habitants.⁸ Aquestes dades suposen que, anualment al món, es produeixen 18 milions de casos de sèpsia greu i a Espanya, aproximadament, 50.000 casos anuals.

La mortalitat de la sèpsia greu es troba entre el 28 i el 50%, depenent del microorganisme causal, el lloc de la infecció, l'edat, les malalties concomitants, la gravetat de la malaltia i el genotip del pacient.^{2,3,5,8} Això representa que cada any moren per sèpsia 17.000 persones a Espanya i 1.400 persones diàriament a tot el món.

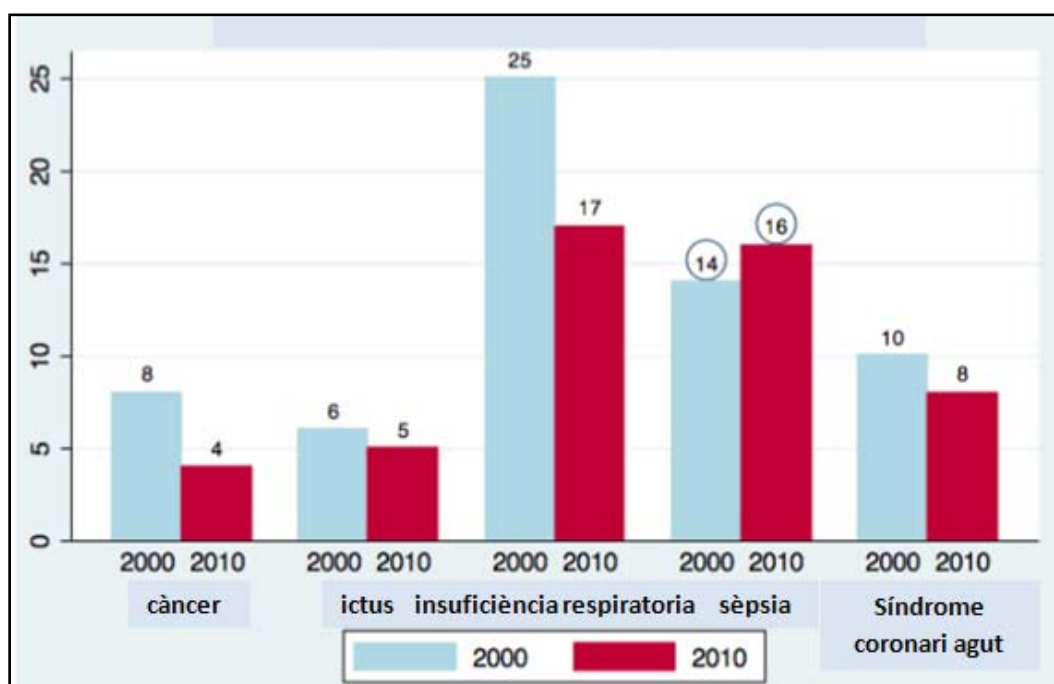
L'únic estudi epidemiològic espanyol en pacients sèptics que fou realitzat a la comunitat autònoma de Madrid,⁹ es va trobar una incidència de 14,1 casos/10.000 habitants. Es va trobar, una incidència de sèpsia greu superior en els homes que en les dones (17,5 versus 11,0 per 10.000 habitants). L'estada mitjana dels pacients en l'estudi va ser de 28,9 dies, amb una mortalitat global del 33%. Les disfuncions orgàniques més freqüents van ser la disfunció renal (39,7%) i la disfunció respiratòria (35,7%). No es van trobar diferències en la mortalitat segons el sexe, però sí segons l'edat, i el període comprès entre 65-74 era el període d'edat amb més mortalitat.⁹

La sèpsia també comporta una important càrrega econòmica: als Estats Units, en un estudi del 2001, la despesa anual estimada per sèpsia greu fou superior als 16.000 milions de dòlars i, entre el 1997 i el 2008, el cost de l'assistència de cada pacient ingressat per sèpsia va augmentar un 12% anual (corregit per la inflació).⁴ A Espanya, a l'estudi del 2006 a la comunitat de Madrid va estimar una despesa anual per sèpsia de 70 milions d'euros.⁹

A diferència d'altres patologies com el càncer o el síndrome coronari agut, la incidència de sèpsia està augmentant a un ritme del

8,7% anual a Europa i als Estats Units, i s'espera que segueixi augmentant.² Aquest augment en la incidència de la sèpsia s'ha relacionat amb l'augment d'edat de la població, els immunosupressors i les malalties que causen immunosupressió, com la diabetis o la insuficiència renal. Malgrat que els avenços terapèutics dels últims anys han reduït la mortalitat de la sèpsia, la incidència, que cada vegada és més gran, fa que el nombre de morts per aquesta malaltia estigui augmentant.^{2-5,10,11} (Vegeu **Figura 1.**)

Figura 1. Evolució de la mortalitat (%) segons patologies en el 2000 i el 2010 als Estats Units.



Modificat de: Quickstats: From the national center for health statistics percentage of hospitalizations ending in death, by selected first-listed diagnoses—national hospital discharge survey, united states, 2000 and 2010. JAMA. 2013;309(1):26-26.

La causa més comuna de sèpsia i xoc sèptic és la infecció bacteriana, en la qual els bacteris Gram positius són els més freqüentment involucrats.³

2.Sèpsia, sèpsia greu i xoc sèptic

Les definicions i criteris de la sèpsia acceptades actualment, són les de la Conferència de Consens de les principals societats científiques internacionals del pacient crític (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) del 2001.¹² En aquesta conferència de l'any 2001, es va definir la sèpsia com un espectre continu de gravetat en què el malalt infectat pot evolucionar per les següents fases: síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS)–sèpsia–sèpsia greu i xoc sèptic; tenint en compte que cada fase té una mortalitat i morbiditat superiors a l'anterior (vegeu **Figura 2**). Les definicions proposades per a les diferents fases de la sèpsia van ser les següents:¹²

- **SIRS:** és una reacció inflamatòria de l'organisme en resposta a la infecció. La infecció és el procés patològic secundari a la invasió del teixit, líquid o cavitat, normalment estèril, per microorganismes patògens. Els criteris diagnòstics de SIRS s'apliquen als pacients que tenen dos o més dels següents signes:
 - Temperatura corporal >38°C o <36°C

- Freqüència cardíaca $>90 \text{ x'}$
- Freqüència respiratòria $>20 \text{ x'}$ o $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
- Leucòcits $>12.000 \text{ cel}/\mu\text{l}$ o $<4000 \text{ cel}/\mu\text{l}$ o bandes $>10\%$

Figura 2. Fases d'evolució del malalt infectat.*



SIRS: Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica.

*Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003;29(4):530-8.

➤ Sèpsia: és una SIRS deguda a una infecció documentada, clínicament o microbiològicament. Els criteris diagnòstics de la sèpsia són:

- Infecció documentada o sospita.
- Paràmetres generals: febre, hipotèrmia, taquicàrdia, taquipnea, alteració de l'estat mental, aparició d'edemes e hiperglucèmia.
- Paràmetres inflamatoris: leucocitosi, leucopènia, desviació a l'esquerra i elevació de la proteïna C activa.

- Paràmetres hemodinàmics: hipotensió arterial, dessaturació venosa central d'oxigen, índex cardíac elevat i paràmetres de disfunció d'òrgans (PAFI <300, oligúria, trombocitopènia, hiperbilirubinèmia, prolongació del temps de la coagulació, etc.).
 - Paràmetres de perfusió tissular: elevació de l'àcid làctic, ompliment capil·lar lent i livideses.
- Sèpsia greu: Sèpsia amb disfunció dels òrgans associada a la sèpsia.
- Xoc sèptic: hipotensió deguda a la sèpsia, que persisteix tot i l'administració de líquids, acompanyada d'alteracions de la perfusió (acidosi metabòlica o elevació de l'àcid làctic), disfunció d'òrgans o la necessitat de drogues vasoactives per al manteniment de la pressió arterial. Els criteris diagnòstics d'hipotensió en sèpsia són: pressió arterial sistòlica (PAS) menor de 90 mmHg, pressió arterial mitjana (PAM) menor de 60 mmHg o una reducció de la PAS > 40 mmHg de la basal malgrat l'administració d'un volum adequat per a la reanimació, sense que existeixin altres causes d'hipotensió.

3.Fisiopatologia de la sèpsia i el xoc sèptic

La sèpsia és una reacció defensiva de l'organisme a la invasió sanguínia de microorganismes o de les seves toxines i està determinada per les característiques de l'hoste i pels factors intrínsecs del patogen.¹³ Fins ara, la teoria més acceptada sobre la fisiopatologia de la sèpsia és la que proposa una resposta inflamatòria amplificada que sobrepassa els mecanismes de regulació negativa.¹⁴ No obstant això, s'ha proposat que en la sèpsia realment hi ha un estat d'immunosupressió.¹⁵

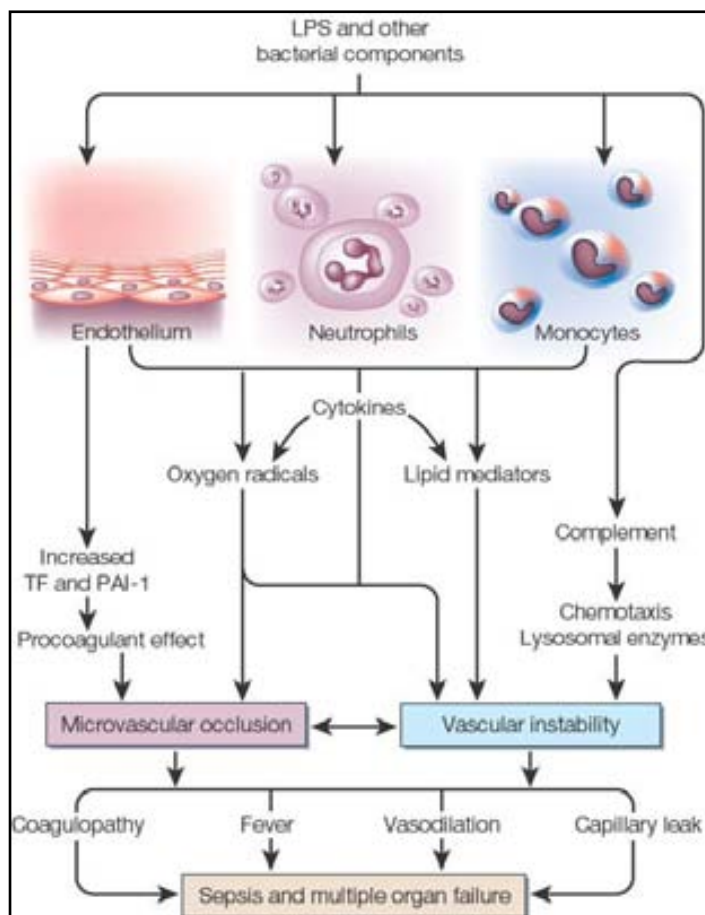
L'esdeveniment iniciador de la resposta inflamatòria és el reconeixement dels components estructurals o de les toxines de l'agent infeccios pel sistema immune de l'hoste, que condueix a la secreció d'un gran nombre de mediadors que funcionen de forma autocrina, paracrina i endocrina, per activar les vies de la inflamació i la coagulació.^{14,16} El resultat d'aquesta activació, són els efectes biològics que es tradueixen en les manifestacions clíniques observades en els pacients sèptics i que condueixen a la disfunció de múltiples òrgans (vegeu **Figura 3**).

A continuació es descriuen els principals processos immunològics que tenen lloc durant la infecció i que condueixen a la sèpsia:

- Reconeixement i activació: la sèpsia, generalment, s'inicia amb la disseminació de microorganismes responsables d'una infecció local, generalment a la pell o al tracte digestiu, respiratori o genitourinari, o bé són introduïts directament a la circulació per catèters intravasculars.¹⁶ Els microorganismes

expressen estructures moleculars altament conservades, conegudes com PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns), exclusius del metabolisme microbià. Alguns dels més coneguts són el lipopolisacàrid (LPS) dels bacteris Gram negatius, el peptidoglicà (PGN) i l'àcid lipoteicoïc (LTA) dels Gram positius, etc. Per la seva banda, l'hoste normal reconeix aquestes característiques moleculars mitjançant els receptors de reconeixement de PAMP, els anomenats PRR (Pathogen Recognition Receptors) presents en la superfície de les cèl·lules de la immunitat innata. Els receptors tipus Toll són, fins ara, els PRR més ben caracteritzats.¹⁴

Figura 3. Mecanisme patogènic del xoc sèptic.*



LPS: lipopolisacàrid; TF: factor tissular; PAI-1: inhibidor de l'activació del plasminogen tipus I.

*Modificat de: Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002; 420(6917):885-91.

- Resposta inflamatòria: amb l'activació dels PRR, s'allibera una gran quantitat de mediadors que condueixen a activar directament les cèl·lules de la immunitat innata i a induir la resposta immune adquirida mitjançant la maduració de les cèl·lules dendrítiques i la modulació de la resposta dels limfòcits T (LT) CD4+ fins a Th (vegeu **Figura 3**). Alguns dels mediadors esmentats anteriorment són: citocines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, etc.), sistema del complement (C3a, C5a, C4a, etc), mediadors lipídics (fosfolipasa-A2, etc.), radicals lliures (òxid nítric, etc.) i altres.

- Activació de la coagulació: les cèl·lules endotelials activades i l'augment de citocines activen la cascada de la coagulació i provoquen fenòmens trombòtics locals. En casos de sèpsia greu, es pot produir una activació sistèmica de la coagulació que es coneix amb el nom de coagulació intravascular disseminada (CID). La CID en la sèpsia té una prevalença que oscil·la entre el 16 i el 38%.¹⁶ En la CID, està augmentada la formació intravascular de fibrina i disminuïda la formació de plaquetes i de factors de la coagulació, cosa que afavoreix la producció de trombes que tapen els vasos sanguinis i dificulten l'aportació d'oxigen a les cèl·lules, provocant hipoperfusió i hipoxèmia tissular, la disfunció de múltiples òrgans (FMO) i la mort.

- Cascada antiinflamatòria: durant la sèpsia, el procés inflamatori és seguit d'una resposta antiinflamatòria, coneguda

com a síndrome de resposta antiinflamatòria compensadora (CARS) o immunoparàlisi.¹⁵ En aquesta resposta, es produeix l'alliberació de citocines amb propietats antiinflamatòries (IL-4, IL-10, etc.) que intenten suprimir l'expressió dels gens per la IL-1, el TNF- α i altres citocines inflamatòries. Durant la CARS, els monòcits, perden la seva capacitat de desenvolupar una resposta inflamatòria, els limfòcits T poden estar en un estat d'anergia i diversos tipus cel·lulars, com les cèl·lules endotelials poden patir apoptosi. Diversos estudis experimentals i clínics, han comprovat que la intensitat d'aquesta fase es correlaciona amb el pronòstic de la sèpsia.¹⁷

- Susceptibilitat genètica en la sèpsia: actualment, s'han associat diverses alteracions genètiques al desenvolupament de la sèpsia i les seves complicacions, fonamentalment mitjançant la comparació de pacients sèptics amb individus controls, amb l'objectiu de detectar diferències gèniques.^{14,18,19}

4. Manifestacions clíniques i diagnòstic de la sèpsia

La simptomatologia pròpia de la sèpsia varia molt d'uns pacients a uns altres, tant en la velocitat d'instauració com en la major o menor expressió dels diferents símptomes.¹ A continuació, s'expliquen les

manifestacions clíniques i els compromisos als diferents òrgans en els pacients amb sèpsia:

- Manifestacions generals. Un dels símptomes més comuns de la sèpsia és la febre. No obstant això, no és estrany que no hi hagi febre, fins i tot que hi hagi hipotèrmia, especialment freqüent en pacients amb edats extremes de la vida, en alcohòlics o en malalts amb insuficiència renal. La hiperventilació és també comuna i sol aparèixer en fases inicials de la sèpsia. La hipotensió refractària a l'aportació de fluids, és el trastorn definitiu del xoc sèptic. La deshidratació relacionada amb la mateixa infecció o amb altres malalties concomitants, els vòmits o la diarrea relacionada amb la disfunció gastrointestinal, o la poliúria relacionada amb la disfunció renal poden empitjorar la hipotensió en determinades situacions. La coagulopatia de consum o CID és molt freqüent en els casos de sèpsia greu, i clínicament es manifesta amb l'aparició de necrosi tissular i disfunció orgànica generalitzada, com a conseqüència del desenvolupament de trombosis disseminades, i amb tendència al sagnat, com a conseqüència del consum exagerat dels factors de coagulació (vegeu **Figura 4**).

- Manifestacions renals. La oligúria (diüresi $<0,5$ ml/kg/h o <20 ml/h) és comuna en la sèpsia. Generalment es corregeix amb l'expansió de volum plasmàtic. Si el quadre progressa, els pacients poden presentar insuficiència renal aguda per necrosi

tubular aguda, que pot cursar amb diüresi conservada o amb oligoanúria.

Figura 4. Necrosi tissular en la CID.



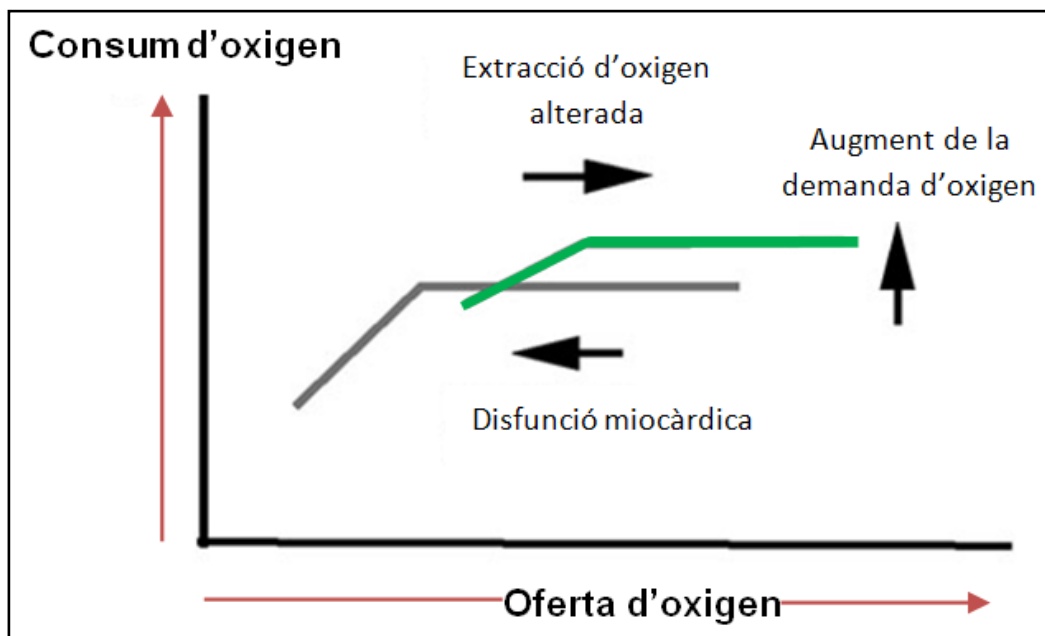
- Compromís cardiovascular. Inicialment els mediadors cel·lulars i les toxines bacterianes causen xoc circulatori del tipus distributiu, manifestat per disminució de la PA, increment de la FC, disminució de les RVS i increment del cabal cardíac (CO); quan no s'incrementa el CO és degut a la hipovolèmia i la reanimació hídrica pot millorar el CO. Posteriorment s'agrega el xoc circulatori d'origen cardiogènic, que es caracteritza per haver-hi tant una disfunció sistòlica com diastòlica: es produeix una disminució de la compliància diastòlica, posteriorment dilatació biventricular i disminució de la fracció d'ejecció. Aquesta disfunció ventricular es soluciona en 7-10 dies.^{20,21} Durant el xoc sèptic, la taquicàrdia i la reducció de la postcàrrega incrementen el CC. Malgrat l'elevat CC, apareixerà hipòxia tissular, que afavoreix el metabolisme anaerobi i

provoca increment del lactat, acidosi metabòlica i disminució de la saturació venosa central d'oxigen.

Aquesta hipòxia tissular, serà afavorida per:

- *Alteracions de l'oferta/demanda d'oxigen.* En condicions normals l'aportació d'oxigen (DO_2) supera àmpliament el consum d'oxigen (VO_2). Però si la DO_2 cau per sota d'un punt crític, l'oxigen no arriba a les cèl·lules i el VO_2 cau i apareixerà acidosi metabòlica com a conseqüència del metabolisme anaerobi (vegeu **Figura 5**).

Figura 5. Relació entre l'aportació i la demanda d'oxigen en el pacient sèptic.*



En la relació entre l'oferta i la demanda d'oxigen, en un pacient amb xoc sèptic (línia verda), a diferència d'un pacient normal (línia grisa), es pot observar que té una demanda d'oxigen més elevada, una disminució de l'aportació d'oxigen, i una disfunció miocàrdica.

*Modificat de: Vincent J-L. The International Sepsis Forum's frontiers in sepsis: High cardiac output should be maintained in severe sepsis. Crit Care Lond Engl. 2003;7(4):276-8

En el xoc sèptic, hi ha un VO_2 augmentat, ja sigui per la febre o l'hipercatabolisme, etc. i una disminució de la DO_2 deguda als problemes de la microcirculació, de manera que necessiten un elevat VO_2 per mantenir la perfusió tissular i evitar el metabolisme anaerobi.^{1,20,22,23}

- *Alteracions en la microcirculació:* provocada per microtrombosi, edema tissular, pèrdua de la regulació vascular, etc.

- Compromís del sistema nerviós central. La obnubilació, la desorientació i altres símptomes d'encefalopatia també són comuns des de fases inicials de la sèpsia, especialment en pacients amb malalties neurològiques prèvies i en ancians. Quan el quadre de sèpsia es prolonga durant setmanes, sovint pot aparèixer una polineuropatia, predominantment axonal, motora i distal, que pot complicar seriosament la recuperació dels pacients afectats.
- Manifestacions pulmonars. En fases inicials de la sèpsia, apareix un desajust entre la ventilació i la perfusió pulmonar, que es tradueix en una disminució de la pressió parcial arterial d'oxigen. També és molt comú l'augment de la permeabilitat capil·lar alveolar, que provoca edema intersticial, i alhora disminució de la distensió pulmonar i de l'oxigenació arterial. Aquest greu trastorn, es caracteritza també per l'aparició d'infiltrats pulmonars bilaterals difusos

en la radiografia de tòrax, i es coneix amb el nom de síndrome de destret respiratori agut (SDRA), la qual apareix en la meitat dels pacients que presenten una sèpsia severa.

- Manifestacions hematològiques. En la sèpsia, és freqüent la presència de leucocitosi. La presència de neutropènia és un marcador de mal pronòstic. L'anèmia és comuna i multifactorial. És comuna també la trombocitopènia, generalment secundària a l'augment de la destrucció i a la formació de microagregats. En casos greus, es pot desenvolupar coagulació intravascular disseminada.
- Manifestacions gastrointestinals. El problema gastrointestinal més habitual associat a la sèpsia és l'alteració de la motilitat. És freqüent l'atonía gàstrica amb retard de l'evacuació de l'estómac i, a vegades, ili adinàmic generalitzat. També és comuna la disfunció hepàtica, fonamentalment coleestàsica, que es manifesta amb icterícia amb un increment lleu o moderat dels enzims hepàtics i de la bilirubina. El xoc sèptic es pot acompanyar de greus complicacions, com la necrosi hepatocel·lular aguda o la isquèmia intestinal aguda.
- Manifestacions cutànies. Els pacients amb sèpsia, poden presentar un ampli ventall d'erupcions cutànies, com cel·lulitis, pàpules, pústules, lesions hemorràgiques, etc. Les

petèquies i la púrpura són freqüents en els pacients amb CID.

No hi ha cap procediment específic per diagnosticar la sèpsia i les síndromes relacionades. Per això, per diagnosticar aquests processos s'utilitzen una sèrie de criteris,¹² esmentats anteriorment. Les dades clíniques més característiques de la sèpsia són: la febre, la taquicàrdia, l'obnubilació i la hipotensió, i de les dades analítiques: la leucocitosi i la trombocitopènia. No obstant això, aquestes manifestacions són molt inespecífiques i la presentació de la sèpsia és molt variable. Per tant, en moltes ocasions, el diagnòstic no és senzill i és fàcil que es confongui amb altres processos.

Un cop els pacients són diagnosticats de sèpsia, existeix un sistema de valoració de la disfunció d'òrgans: el SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).²⁴ És un sistema senzill, dissenyat específicament per a la sèpsia, i que permet fer un seguiment de l'afectació orgànica dels pacients amb sèpsia i valorar les mesures terapèutiques aplicades. En aquest sistema, es valora la funció de sis òrgans: cardiovascular, respiratori, renal, hepàtic, hematològic i neurològic, amb puntuacions per a cada un d'ells de 0 a 4 (vegeu **Taula 1**). La puntuació màxima del sistema és 24 i la mínima és 0.^{24,25}

A l'últim, també hi ha altres sistemes de classificació de la gravetat de malalties, com l'APACHE II,²⁶ un sistema de classificació de gravetat aplicat a les primeres 24hores d'ingrés a les unitats de cures intensives, que es calcula tenint en compte 12 mesures fisiològiques i amb el qual

s'obté un valor de 0 a 71. A més puntuació corresponen malalties més greus i amb més risc de mort.

Taula 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).*

	0	1	2	3	4
Respiratori: PAFI (P_aO_2/FiO_2)	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Renal: Creat (mg/dl) o diüresis	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 o <500 ml/dia	≥5 o <200 ml/dia
Hepàtic: Bilirubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	≥12
Cardiovascular: Drogues	No hipotensió	PAM <70	DPM ≤ 5 μg/kg/° o DBT	DPM >5 μg/kg/° o NAD ≤ 0,1 μg/kg/°	DPM >15 μg/Kg/° o NAD >0,1 μg/kg/°
Hematològic: Plaquetes (x10 ⁹ /l)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Neurològic: Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

PaO₂: pressió arterial d'oxigen; FiO₂: fracció inspirada d'oxigen; Creat: creatinina; PAM: pressió arterial mitja; NAD: noradrenalina; DPM: dopamina; DBT: dobutamina.

*Modificat de: Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10

5. Tractament de la sèpsia. Guies clíniques

L'elevada incidència, morbiditat i mortalitat de la sèpsia, la converteixen en un problema sanitari que requereix l'adopció d'unes pautes d'actuació d'acord amb els coneixements més actuals i, també, que es faciliti la posada en pràctica d'aquestes pautes a la rutina assistencial.

L'any 2002 es va iniciar a Barcelona la campanya "Sobreviure a la Sèpsia" (Surviving Sepsis Campaign: SSC), en la qual participen tres societats científiques: l'European Society of Intensive Care Medicine, la International Sepsis Forum i la Society of Critical Care Medicine. L'objectiu inicial de la SSC era aconseguir una reducció de la mortalitat d'un 25% l'any 2009.

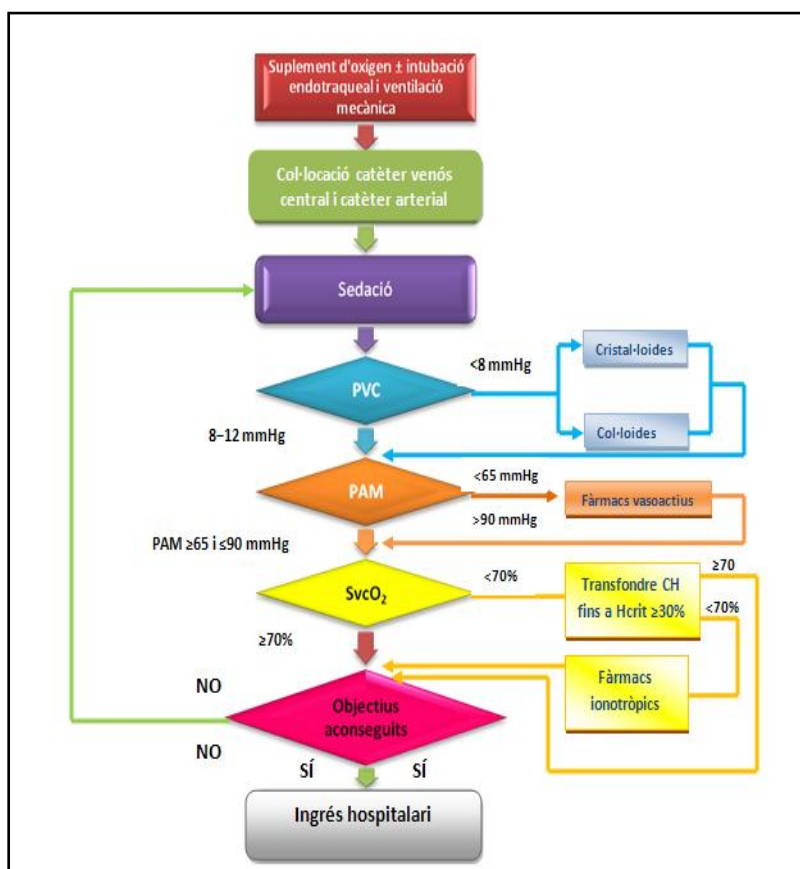
Com a iniciativa de la campanya, el 2004 es van publicar les primeres guies²⁷ per al maneig del pacient amb sèpsia greu i xoc sèptic, posteriorment revisades el 2008²⁸ i el 2012.²⁹ Aquestes guies són recomanacions realitzades per experts internacionals basades en l'avaluació de l'evidència sobre la base del sistema GRADE^{30,31} (vegeu **ANNEX 1**). El nostre estudi va utilitzar les guies de la SSC de l'any 2008, que eren les guies vigents en el moment de la realització de l'estudi. A les guies de la SSC de l'any 2008 es recomanaven les següents mesures en el tractament dels pacients amb xoc sèptic:

➤ A) Reanimació inicial de la sèpsia:²⁸

En aquesta fase inicial de la sèpsia, es recomana un tractament guiat per objectius, basat en un estudi de Rivers et al. que demostra que la reanimació precoç (dins de les primeres 6 hores, també anomenades *golden hours*) guiada per objectius en pacients amb xoc sèptic, va reduir la mortalitat d'un 46,5% a un 30,5%²² (vegeu **Figura 6**). A les guies de la SSC,²⁸ es recomana assolir els següents objectius dins de les primeres 6 hores, i si és possible en una unitat de cures intensives i per metges amb experiència (Grau 1C):

- *Pressió venosa central (PVC):* 8–12 mmHg.
Excepcions: en casos de ventilació mecànica, disminució de la compliància ventricular, hipertensió intraabdominal i hipertensió pulmonar, aconseguir: PVC: 12–15 mmHg)
- *Pressió arterial mitjana (PAM):* ≥ 65 mmHg
- *Diüresi:* $\geq 0,5$ ml/kg/h.
- *Saturació venosa central (SvcO₂):* $\geq 70\%$ o mixta $\geq 65\%$.

Figura 6. Teràpia precoç guiada per objectius.*



PVC: pressió venosa central; PAM: pressió arterial mitjana; SvcO₂: saturació venosa central d'oxigen; CH: concentrat d'hematies; Hcrit: hematòcrit.

*Modificat de: Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.

➤ B) Diagnòstic de la infecció (simultàniament a la reanimació).²⁸

- Obtenció de dues mostres d'hemocultius abans de l'antibioteràpia, tret que això retardi significativament el tractament antibiòtic (una de percutània i una altra a través de la via) (*Grau 1C*).
- Localització de la infecció. Mostres per a cultiu de possibles focus d'infecció i estudis d'imatges (*Grau 1C*).
- Inici precoç del tractament antibiòtic empíric adequat segons el focus d'infecció i quasi sempre d'ampli espectre per via endovenosa. Si es pot, cal administrar-lo dins de l'interval de la primera hora (*Grau 1B*).

➤ C) Reanimació. Suport hemodinàmic i teràpia adjacent.²⁸

Fluidoteràpia:

- Reanimació amb col·loides o cristal·loides (*Grau 1C*).
- Dosis de 1000 ml de cristal·loides o 300–500 ml de col·loides en 30 minuts (*Grau 1D*).
- Infusió ràpida de col·loides o cristal·loides fins a arribar a una PVC ≥ 8 ; en cas de ventilació mecànica: PVC ≥ 12 (*Grau 1C*).
- Si no millora la $SvcO_2$ i l'hematòcrit és $< 30\%$, transfondre sang o afegir dobutamina (*Grau 2C*).

Hemoderivats:

- Administrar concentrat d'hematies, amb valors d'hemoglobina < 7 g/dl, excepte en pacients amb malaltia coronària, presència d'hemorràgia activa o amb concentracions de lactat > 3 mmol/l (*Grau 1B*).
- Administrar plaquetes, quan el valor de les plaquetes sigui $< 5 \times 10^9/l$ i quan les plaquetes siguin de $5-30 \times 10^9/l$ i hi hagi risc de sagnat. En cas de cirurgia o procediments invasius, mantenir plaquetes per sobre de $50 \times 10^9/l$ (*Grau 2D*).
- No es recomana l'administració de plasma fresc congelat per corregir els valors anormals de laboratoris sense l'existència de sagnat o de procediments invasius (*Grau 2D*).

Drogues vasoactives:

- Noradrenalina o dopamina com a drogues vasopressores inicials d'elecció en el xoc sèptic fins a arribar a TAM ≥ 65 mmHg (*Grau 1C*).
- Idealment la pressió arterial s'ha de mesurar amb catèter arterial (*Grau 1D*).
- La dopamina, no s'ha d'utilitzar com a protector renal (*Grau 1A*).

Corticoides:

- Considerar hidrocortisona endovenosa en el xoc sèptic de l'adult quan hi ha una resposta a la hipotensió als fàrmacs vasopressors i a la fluidoteràpia (*Grau 2C*).
- No utilitzar dosis de hidrocortisona superiors a 300 mg/dia (*Grau 1A*).

Proteïna C activada recombinant humana (rhAPC):

- Considerar rhAPC, en adults amb fallida multiorgànica induïda per sèpsia i amb un alt risc de mort (APACHE II ≥ 25 o fallida multiorgànica) sense contraindicacions (*Grau 2B, 2C en pacients postoperats*).

Bicarbonat:

- No administrar bicarbonat en pacients amb pH $> 7,15$ (*Grau 1B*).

Control glicèmia:

- Mantenir nivells de glucosa per sota de 150 mg/dl (*Grau 2C*).

Profilaxi de trombosi venosa profunda i d'úlceres gàstrica:

- Administrar heparina de baix pes molecular (HBPM) si no hi ha contraindicació (*Grau 1A*).
- Administrar profilaxi amb inhibidors de la bomba de protons o antihistamínics H2 (*Grau 1A*).

Sedació, analgèsia i bloqueig neuromuscular:

- Usar protocols de sedació (*Grau 1B*).
- Usar sedació en embolada intermitent o en perfusió contínua amb interrupcions diàries (*Grau 1B*).
- Si és possible, evitar els relaxants musculars (*Grau 1B*).

Durant el procés d'aplicació pràctica de totes aquestes pautes, es va concloure que els resultats eren millors quan les esmentades pautes s'aplicaven conjuntament que quan s'aplicaven de manera individual. Aquesta sèrie d'intervencions obtingudes de guies basades en evidència

científica i que, quan s'apliquen juntes, milloren la qualitat de l'atenció i l'evolució del malalt, s'anomenen "bundles" o "paquets de mesures". Al nostre país, es va realitzar un interessant estudi sobre la importància de l'educació en el tractament del xoc sèptic i en el seguiment de les guies de la SSC i l'aplicació dels paquets de mesures. L'estudi, anomenat Edusepsis, es va publicar al JAMA del 2008.¹⁰ Es va portar a terme en 50 unitats de cures intensives espanyoles i va demostrar que l'aplicació d'un programa d'educació dirigit a millorar el seguiment de les guies de la SSC i el compliment dels paquets de mesures es traduïa en un augment del seguiment del tractament dels pacients amb xoc sèptic i, en conseqüència, una disminució de la mortalitat.

Al nostre treball, es van utilitzar els paquets de mesures o "bundles" vigents a la SSC del 2008.²⁸ Als paquets de mesures de la SSC del 2008, n'hi ha dos (dins de les primeres 6 hores i dins de les primeres 24 hores), on s'inclouen les principals intervencions considerades clau per reduir la mortalitat per sèpsia greu (vegeu **Figura 7**).

Figura 7. Els paquets de mesures o *bundles* de la SSC 2008.*

➤ **Paquet de mesures dins de les primeres 6 hores:**

1. Mesurament del lactat sèric.
2. Obtenció d'hemocultius abans d'iniciar el tractament antibiòtic.
3. Inici precoç de tractament antibiòtic:
 - Dins de les 3 primeres hores, si el pacient és atès a urgències.
 - Dins de la primera hora, si és atès a la UCI i no prové d'urgències.
4. En presència d'hipotensió o lactat ≥ 4 mmol/l:
 - Iniciar la reanimació amb un mínim de 20 ml/kg de cristal·loides o col·loides.
 - Utilitzar vasopressors per a tractar la hipotensió durant i després de la ressucitació de líquids.
5. En presència de xoc sèptic o lactat ≥ 4 mmol/l:

- Mesurar la PVC i mantenir la PVC ≥ 8 mmHg (en cas de ventilació mecànica, PVC ≥ 12 mmHg).
- Mesurar la SvcO₂ i mantenir la SvcO₂ $\geq 70\%$ mitjançant transfusió si l'hematòcrit $< 30\%$ o dobutamina si l'hematòcrit $\geq 30\%$. Alternativament, es pot mesurar la saturació venosa mixta i mantenir-la $\geq 65\%$.

➤ **Paquet de mesures dins de les primeres 24 hores:**

1. Administrar corticoides a dosi baixa en el xoc sèptic, segons el protocol assistencial de cada centre.
2. Administrar proteïna C activada en les sèpsies greus d'alt risc, si no hi ha contraindicacions.
3. Mantenir la glicèmia per sobre del límit inferior de la normalitat i per sota de 150 mg/dl.
4. En els pacients que reben ventilació mecànica, mantenir la pressió altiplà per sota de 30 cmH₂O.

UCI: unitat de cures intensives; PVC: pressió venosa central. SvcO₂: saturació venosa central d'oxigen.

*Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe sepsis and Septic Shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.

Al gener del 2013, es va publicar la nova guia de recomanacions per al maneig del pacient amb sèpsia greu i xoc sèptic, la SSC del 2012.²⁹ A la **Taula 2** es mostren les principals diferències de la reanimació inicial dels pacients amb sèpsia greu de la nova guia respecte de les recomanacions utilitzades al nostre estudi.

Els paquets de mesures o *bundles* del SSC del 2012,²⁹ també estan modificades respecte de la guia del 2008. A la nova guia²⁹ es recomana utilitzar el compliment dels paquets de mesura com a indicadors de qualitat i les mesures de reanimació es desdoblen en dos grups, augmentant la importància del reconeixement i el tractament precoç de la sèpsia. Els dos nous paquets de mesures s'han de complir

dins de les 3 i dins de les 6 primeres hores, a diferència de la guia del 2008²⁸, on les mesures s'havien de complir dins de les 6 i les 24 primeres hores (vegeu **Figura 8**).

Taula 2. Reanimació inicial dels pacients amb sèpsia greu a la guia SSC 2008 i 2012.*

SSC 2008*	SSC 2012*
<u>Fluid inicial d'elecció: cristal·loides (1000 ml) i col·loides (300-500ml).</u>	<u>Fluid inicial d'elecció: cristal·loides (30 ml/kg). Evitar l'ús dels col·loides, excepte albúmina en cas de precisar un volum elevat de cristal·loides.</u>
<u>Administració d'antibiòtic dins les tres primeres hores.</u>	<u>Administració d'antibiòtic i realitzar cultius previs a l'administració d'antibiòtic a la primera hora.</u>
<u>No existeix aquest objectiu dins les 6 primeres hores.</u>	<u>Afegeixen objectiu: normalització lactat dins de les primeres 6 hores.</u>
<u>Droga vasopressora inicial: noradrenalina o dopamina.</u>	<u>Droga vasopressora inicial: noradrenalina</u>

SSC: *Surviving Sepsis Campaign*.

*SSC 2008: Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe sepsis and Septic Shock: 2008*. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.

*SSC 2012: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012*. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.

Figura 8. Paquets de mesures o *bundles* del SSC 2012.*

<p>➤ <u>Per completar dins de les 3 primeres hores:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mesurar el lactat. 2. Obtenir hemocultius, abans de l'administració d'antibiòtics. 3. Administrar antibiòtics d'ampli espectre dins de la primera hora. 4. Administrar 30 ml/kg de cristal·loide en cas d'hipotensió o lactat ≥ 4 mmol/l. <p>➤ <u>Per a completar dins les 6 primeres hores:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administrar vasopressors (per a la hipotensió que no respon a l'administració inicial de líquids) per mantenir una pressió arterial mitjana ≥ 65 mmHg. 2. En cas d'hipotensió persistent, a pesar de l'administració de volum (xoc sèptic) o lactat inicial ≥ 4 mmol/l:

- a. Mesurar la PVC (objectiu quantitatiu: PVC \geq 8 mmHg).
 - b. Mesurar la SvcO₂ (objectiu quantitatiu: SvcO₂ \geq 70%).
3. Tornar a mesurar el lactat, si el lactat estava alt (objectiu: normalitzar-lo).

PVC: pressió venosa central. SvcO₂: saturació venosa central d'oxigen.

*Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.

B. Fluïdoteràpia i monitoratge en el xoc sèptic

1. Fluids i recomanacions d'ús en el xoc sèptic

En les primeres hores de la sèpsia greu, la vasodilatació generalitzada, la microtrombosi, la reducció de la ingesta oral i l'augment de les pèrdues insensibles, condueixen a una profunda hipovolèmia amb una hipoperfusió tissular, hipòxia tissular, metabolisme anaerobi i fallida d'òrgans vitals.^{1,20,22,23}

A partir dels resultats obtinguts per l'estudi de Rivers,²² on es demostra que la reanimació dins de les primeres 6 hores guiades per objectius resultava en una disminució de la mortalitat, la fluïdoteràpia intensiva s'ha incorporat a les guies de tractament de la sèpsia.²⁷⁻²⁹ El tractament de la hipovolèmia mitjançant la infusió de fluids endovenosos augmenta el volum intravascular i la perfusió tissular, cosa que evita la fallida multiorgànica i augmenta la supervivència.^{22,32,33} Es calcula que, dins de les primeres 24 hores de la sèpsia es poden arribar a requerir uns 6-10 litres de cristal·loides i 2-4 litres de col·loides.³² La repleció de volum millorarà el cabal cardíac, l'alliberament d'oxigen als teixits i s'invertirà el metabolisme anaerobi a l'aerobi. Aproximadament, només el 50% dels pacients amb hipotensió que es tracten només amb fluïdoteràpia sense fàrmacs vasopressors s'estabilitzaran hemodinàmicament.³²

A la SSC del 2004 i del 2008, es recomana la reanimació inicial dels pacients sèptics amb cristal·loides i col·loides (Grau 1C). Des de fa anys que hi ha controvèrsia pel que fa a l'administració de fluids

(cristal·loides, col·loides o transfusions sanguínies) als pacients crítics i quirúrgics.³⁴ Els col·loides, que poden ser sintètics (gelatines, dextrans i hidroxietil-midó (HES)) o naturals (albúmina) han demostrat que restauren el volum intravascular i la perfusió tissular més ràpidament que els cristal·loides en estats de xoc.³⁵ No obstant això, els col·loides són nefrotòxics i més cars i mai han demostrat més efectivitat que els cristal·loides.³⁶ Fins a l'actualitat, hi ha diversos estudis que demostren que els beneficis de la utilització de solucions que continguin hidroxietil-midó (HES), no compensen el risc del seu ús en la reanimació dels pacients sèptics.³⁷⁻³⁹ Un altre estudi publicat recentment,⁴⁰ suggereix que l'administració de col·loides intraoperatoris s'associa amb un nombre més elevat de complicacions postoperatories i una estada hospitalària més llarga. Després de l'aparició de tots aquests estudis³⁶⁻⁴¹ on es demostra un augment en la incidència de fallida renal i una tendència a una mortalitat més elevada en els pacients que se'ls ha administrat HES, el Comitè de Farmacovigilància i Valoració de Risc de l'Agència Europea del Medicament, al mes de juny del 2013, va recomanar la suspensió de l'autorització per a la comercialització de l'HES⁴² i, més tard, al mes d'octubre del 2013 va recomanar la no-utilització dels HES en els pacients sèptics, cremats i crítics.⁴³

Tal com s'ha explicat a l'apartat anterior, a les últimes guies de la SSC²⁹ es recomana els cristal·loides com a fluid d'elecció per a la reanimació i evitar l'ús dels col·loides (Grau 1B), excepte l'albúmina en cas de necessitar un elevat volum de cristal·loides (Grau 1C). En una recent metanàlisi,⁴⁴ on es revisen tots els assaigs clínics prospectius

randomitzats que comparen la reanimació dels pacients sèptics amb albúmina i altres fluids fins a l'abril del 2010, suggereixen que les solucions amb albúmina podrien reduir la mortalitat quan s'utilitzen en la reanimació inicial dels pacients sèptics.

2. Monitoratge de la volèmia en el pacient amb xoc sèptic

Com s'ha comentat anteriorment, l'administració de fluids en la fase inicial del xoc sèptic, és un dels pilars fonamentals en la reanimació d'aquest tipus de pacients.^{22,28,29} A la pràctica, s'ha d'anar molt en compte amb l'administració de líquids en els pacients amb xoc sèptic, ja que s'ha demostrat que un excés de líquids té mal pronòstic. És per aquest motiu que una predicció de la resposta als líquids i aconseguir una precarrega òptima són eines molt importants per al correcte maneig dels pacients amb xoc sèptic.

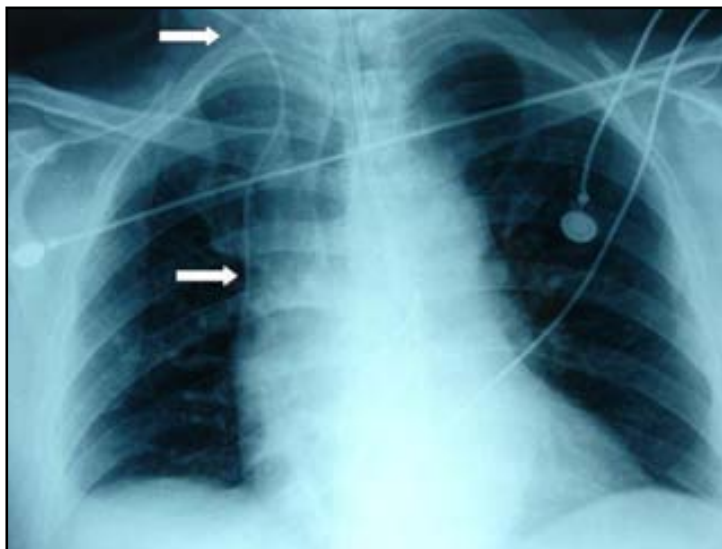
Per al monitoratge de la volèmia hi ha variables estàtiques de pressió i volum i variables dinàmiques:

➤ Variables estàtiques:

- **Pressió venosa central (PVC).** És la pressió que s'oposa al retorn venós i s'obté a través d'un catèter col·locat a la vena cava superior (vegeu **Figura 9**). És la variable clàssica i més utilitzada els últims 30 anys a les unitats de cures intensives per valorar l'estat hemodinàmic dels pacients. Actualment és la variable recomanada per predir la resposta a líquids en les

guies de pràctica clínica dels pacients amb xoc sèptic.^{28,29} En una metanàlisi del 2013,⁴⁵ on s'inclouen 43 assaigs clínics que avaluen la PVC com a predictora de la resposta a líquids, confirmen l'absència total d'ús per guiar la fluidoteràpia tant en pacients crítics com a quirúrgics. Tot i així, continua sent la variable per predir la resposta als fluids recomanada per les guies de pràctica clínica dels pacients amb xoc sèptic.

Figura 9. Catèter de pressió venosa central (fletxes).



- **Pressió d'oclusió de l'artèria pulmonar (POAP).** Permet estimar la pressió d'ompliment ventricular esquerra i s'obté a través de la col·locació d'un catèter Swan-Ganz. Es considera un paràmetre predictor pobre a la resposta de líquids. En un estudi prospectiu en pacients amb xoc sèptic publicat al 2012,⁴⁶ es va demostrar que els pacients guiats per paràmetres obtinguts a través del catèter swan-Ganz tenien més dies de VM i d'estada a unitat de crítics versos

els pacients guiats per paràmetres volumètrics derivats de la termodilució transpulmonar.

- **Volum global al final de la diàstole (GEDV).** És una variable estàtica volumètrica, per predir la resposta als fluids i útil per al monitoratge de la precàrrega al peu del llit del malalt amb xoc sèptic. La GEDV correspon a la suma dels volums de les quatre cèl·lules cardíaques i proporciona el valor de la precàrrega cardíaca. S'obté a través d'una tècnica mínimament invasiva: la termodilució transpulmonar simple, incorporada al sistema PiCCO[®]. És una variable, amb un valor predictiu a la resposta de líquids baix (AUC = 0,56), però superior a la variable recomanada a les guies de pràctica clínica dels pacients amb xoc sèptic: la PVC.⁴⁷ El valor normal proposat per diversos experts és 680-800 ml/m².^{48,49} A diferència de la PPV i la VVS, la GEDV és útil per fer un monitoratge al peu del llit del malalt hemodinàmicament inestable, sense que calgui que aquests presentin ritme sinusal i ventilació estandarditzada.⁴⁷

➤ Variables dinàmiques:

- **Variació de la pressió de pols (VVP) i la variació del volum sistòlic (VVS).** S'obtenen a partir de l'anàlisi del contorn de l'ona de pols i es poden obtenir al peu del llit del pacient. Són dues variables amb un alt valor predictiu a la resposta de fluids, AUC = 0,94 i 0,86 respectivament. El gran

inconvenient d'aquestes variables dinàmiques, és que només són vàlides en presència de ritme sinusal i de ventilació mecànica amb freqüència respiratòria i volum corrent estandarditzats.^{47,50,51} A la bibliografia actual^{47,50} es proposa l'ús d'aquestes dues variables dinàmiques per al monitoratge de la predicció de líquids en els pacients crítics.

- **Variació respiratòria de la velocitat màxima del flux arterial (Vpeak).** S'obté a través de l'ecografia transtoràcica o trans-esofàgica. Té un alt valor predictiu positiu però amb l'inconvenient que és necessari un alt domini de l'ecografia Doppler, que el pacient tingui un ritme cardíac regular, freqüència respiratòria i volum corrent estandarditzat i absència d'hipertensió arterial pulmonar.
- **Variabilitat respiratòria de la integral temps/velocitat del flux arterial (ITV), variació diàmetre vena cava inferior i vena cava superior.** S'obtenen a través d'ecografia Doppler i un dels grans inconvenients és que és necessari un alt domini en ecografia Doppler.

3. Monitoratge hemodinàmic. Sistema PICCO®

El sistema PiCCO® (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany), és un sistema de monitoratge hemodinàmic que calcula el

cabal cardíac i altres variables volumètriques, com la GEDV i EVLW, mitjançant dos sistemes: la termodilució transpulmonar simple i l'anàlisi del contorn del pols. És una eina simple, mínimament invasiva i rendible per determinar els paràmetres hemodinàmics i el maneig volumètric d'un pacient en estat crític al peu del llit del malalt. Aquest sistema només requereix la col·locació d'una via venosa central (jugular, subclàvia o femoral) i d'una via arterial (radial, femoral, axil·lar o braquial).

Diversos estudis, han comparat la rellevància fisiològica entre les mesures del catèter d'artèria pulmonar i el PICCO[®] i s'hi suggereix que la predicció a la resposta als fluids és millor quan s'utilitza el sistema PICCO[®].⁵²⁻⁵⁴

Com s'ha comentat anteriorment, el sistema PICCO[®], és una combinació única de dues tècniques: la termodilució transpulmonar i l'anàlisi del contorn de pols. A través d'aquestes dues tècniques s'obtenen els diferents paràmetres que són útils per al monitoratge del pacient crític:

- **3.1 Termodilució transpulmonar simple:** és una tècnica del sistema PICCO[®] on s'obtenen paràmetres discontinus que s'adquireixen a partir d'una anàlisi avançada de la corba de termodilució transpulmonar, obtinguda a través de la realització de calibracions (explicat a Pacients i mètodes). A partir de l'anàlisi avançada de la corba de termodilució s'obté el cabal cardíac (CO), que correspon a l'àrea sota la corba i es calcula a partir de l'equació Steward-Hamilton, l'MTt (temps de trànsit mitjà) i el DSt (temps de descens). L'MTt representa el temps en què la

meitat de l'indicador ha passat el punt de detecció en l'artèria i el DSt és l'àrea sota la corba a partir de la representació exponencial de la corba de termodilució (vegeu **Figura 10** i **Figura 11**).

Figura 10. Corba de termodilució i equació de Steward-Hamilton.

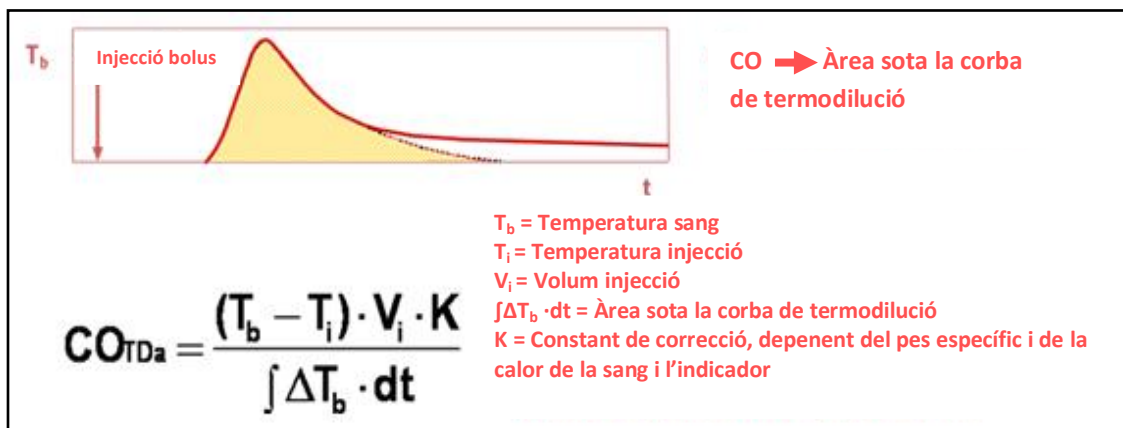
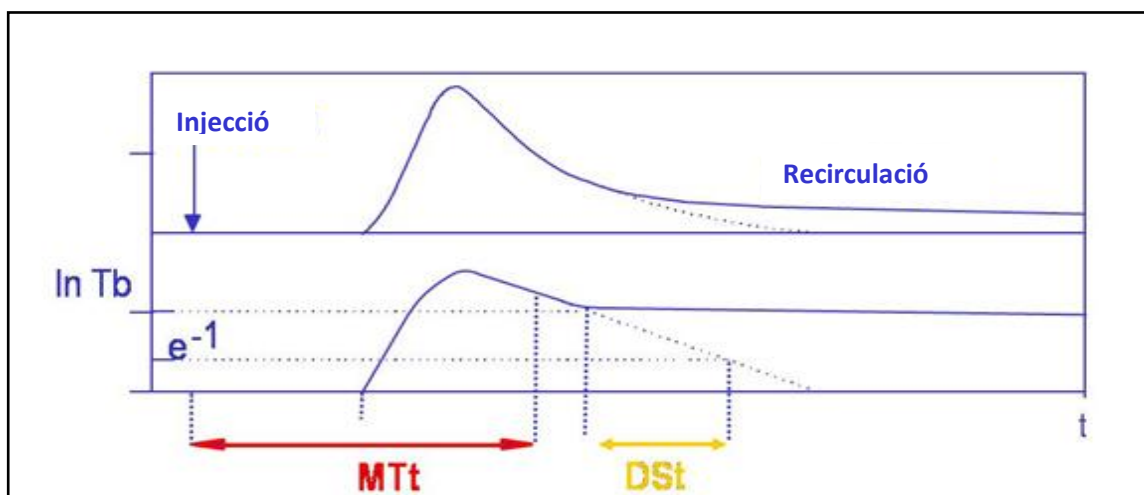


Figura 11. Anàlisi avançada de la corba de termodilució. Representació del MTt i del DSt.



T_b : temperatura en sang; $In Tb$: temperatura d'injecció; MTt : temps de trànsit mitjà; DSt : temps de descens.

El mateix sistema PICCO® amb el CO, l'MTt i el DSt calcula el GEDV, l'EVLW i altres variables:

- a) Volum global al final de la diàstole (GEDV).** Explicat en l'apartat de monitoratge de la volèmia. Es calcula a partir del *volum tèrmic intratoràctic (ITTV)* i el *volum tèrmic pulmonar (PTV)*.⁵⁵ Es calcula restant el volum tèrmic pulmonar (PTV) al volum tèrmic intratoràctic (ITTV).⁵⁵

$$\text{ITTV} = \text{CO} * \text{MTt}$$



$$\text{PTV} = \text{CO} * \text{DSt}_{\text{TDa}}$$



$$\text{GEDV} = \text{ITTV} - \text{PTV}$$



- b) Aigua extravascular pulmonar (EVLW).** És el líquid estancat en el parènquima pulmonar fora dels capil·lars. Engloba l'aigua pulmonar total intersticial, l'aigua intraalveolar i intercel·lular de totes les àrees perfoses del pulmó i és un paràmetre útil per quantificar l'edema pulmonar.⁵⁶⁻⁵⁸ El mètode *gold standard* per al

mesurament de l'EVLW és el mètode gravimètric postmortem. Aquest mètode es basa en la comparació de pes entre els pulmons molls i els pulmons secs i dóna el contingut d'aigua extravascular pulmonar. L'EVLW, també es pot quantificar *in vivo* amb la termodilució transpulmonar doble, però, requereix un procediment complex i actualment no s'utilitza en la pràctica clínica. La termodilució transpulmonar simple pel mètode PiCCO, també permet una estimació correcta de l'EVLW *in vivo*, amb una bona correlació amb el mètode gravimètric.^{56,57,59-61} Amb el mètode PICCO®, l'EVLW, s'obté a través de la diferència entre el volum tèrmic intratoràctic (ITTV) i el volum de sang intratoràctic (ITBV). El volum de sang intratoràctic (ITBV) és el càlcul a partir de la correlació lineal entre ITBV i GEDV determinada per Sakka et al^{62,63}: $ITBV = (1.25 \times GEDV) - 28.4 \text{ ml}$.

$$ITTV = CO * MTt$$



$$EVLW^* = ITTV - ITBV$$



El valor normal de l'EVLW és entre 3 i 7 ml/kg, i quan és >10 ml/kg es considera cas d'edema pulmonar cardiogènic o no cardiogènic.⁵⁶ La termodilució transpulmonar depèn de la perfusió pulmonar i en casos on

hi ha defectes importants de la perfusió dels pulmons (per exemple, tromboembolisme pulmonar massiu), l'EVLW obtinguda pel sistema PICCO® estarà infravalorada. En l'SDRA avançat, l'EVLW també pot ser infravalorada ja que hi ha un gran espai mort no conegut i una pobra perfusió distal. També en casos d'edema pulmonar massiu es pot infravalorar, probablement pel motiu que el vector fred no arriba a l'extensió d'edema, sobretot en els alvèols més distals involucrats.^{56,57,60}

En casos de reseccions pulmonars, la precisió de la termodilució pulmonar per calcular l'EVLW també està infravalorada, ja que se sobreestima l'ITBV. En canvi, la pressió al final de l'expiració (PEEP) augmenta la distribució de l'indicador tèrmic, la qual cosa provoca un augment de l'EVLW.⁵⁷ És per tots aquest motius que l'EVLW ha de ser interpretat per un metge amb experiència i acordant sempre la situació clínica del pacient amb el valor d'EVLW.

- **3.2 Anàlisi del contorn del pols arterial.** Mitjançant l'anàlisi del contorn del pols arterial es determina la compliància aòrtica. D'aquesta manera, es calibra l'algoritme utilitzat per la tecnologia PICCO®, el volum successiu del batec continu i individual i, finalment, el volum del cabal cardíac. Els paràmetres s'obtenen en temps real, després de la calibració inicial mitjançant la termodilució, a partir de la morfologia de la corba de pressió arterial. A partir del anàlisi de contorn del pols arterial s'obtenen la freqüència cardíaca (FC), la pressió arterial (PA), el cabal cardíac continu amb el contorn del pols arterial (PCCO), la variació del volum sistòlic

(VVS), la resistència vascular sistèmica (RVS), la variació del pols de pressió (VPP) i l'índex de funció cardíaca (IFC).

Els valors obtinguts pel sistema PICCO[®] són indexats per la superfície corporal del pacient pel mateix sistema, i són els següents: l'índex cardíac (IC), el volum global telediastòlic indexat (GEDVI), l'aigua extravascular pulmonar indexada (EVLWI), les resistències vasculars indexades (RVSI). A la **taula 3**, es mostren els valors normals dels paràmetres obtinguts pel sistema PICCO[®].

Taula 3. Valors normals dels paràmetres obtinguts pel sistema PICCO[®].

Índex cardíac (IC)	3.0 – 5.0 l/min/m²
Volum global telediastòlic indexat (GEDVI)	680 – 800 ml/m²
Resistències vasculars indexades (RVSI)	1700 – 2400 dyn*s*cm⁻⁵*m²
Aigua extravascular pulmonar indexada (EVLWI)	3.0 – 7.0 ml/kg
Variació del volum sistòlic (VVS)	≤10%
Variació del pols de pressió (VPP)	≤10%
Índex de funció cardíaca (IFC)	4.5 – 6.5 l/min
Fracció d'ejecció global (GEF)	25 – 35%
Índex de permeabilitat vascular pulmonar	1 – 3

Els valors del Cabal cardíac, de GEDV, d' EVLW i de Funció cardíaca estan expressats indexats per la superfície corporal del pacient.

C. Síndrome de destret respiratori agut (SDRA) en el pacient amb xoc sèptic

1. Definició i incidència de la SDRA en pacients amb xoc sèptic

La fallida respiratòria, és la complicació més freqüent en la sèpsia greu i apareix aproximadament en un 85% dels pacients.⁶⁴ Aquesta complicació, és produïda per una resposta inflamatòria exagerada que produeix lesió de la cèl·lula de l'endoteli pulmonar, augmenta la permeabilitat pulmonar i produeix edema intersticial i un increment de l'aigua extravascular pulmonar (EVLW).⁶⁴⁻⁶⁶ Aquest increment de l'EVLW provoca una hipoxèmia arterial, una reducció de la compliància pulmonar i consolidacions en la radiografia de tòrax.⁶⁴⁻⁶⁶

La forma més severa de lesió pulmonar, és la síndrome de destret respiratori agut (SDRA) que apareix en un 40% dels pacients amb sèpsia.⁶⁴ És una síndrome clínica, secundària a una lesió pulmonar o extrapulmonar aguda, que condueix al dany de la membrana alveolar capil·lar pulmonar i produeix un augment de la permeabilitat i edema pulmonar d'origen no cardiogènic.

L'SDRA, segons la definició de la Conferència de Consens Americano-Europea del 1994,⁶⁷ consisteix en una lesió pulmonar amb infiltrats pulmonars bilaterals d'aparició aguda, amb absència de congestió pulmonar (PCP <18 mmHg, mesurada amb catèter d'artèria pulmonar) i

una relació $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$. En aquesta definició,⁶⁷ també defineixen la noció de lesió pulmonar aguda (LPA), quan la relació $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ és ≤ 300 . Durant els anys que han passat des de llavors, aquesta definició ha rebut diferents crítiques. L'any 2011, a partir d'un consens d'experts, es va desenvolupar una nova definició de l'SDRA amb més valor predictiu per a la mortalitat que la definició prèvia i que es coneix amb el nom de *Berlin Definition*.⁶⁸ La nova definició⁶⁸, a diferència de la de 1994, defineix l'SDRA amb tres categories de gravetat excloents i basades en el grau d'hipòxia, utilitzant un nivell mínim de PEEP de 5 cm H_2O : 1) Mitjana: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$; 2) Moderada: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ i 3) Greu: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$, i elimina la categoria de lesió pulmonar aguda. També en aquesta definició s'afegeixen quatre variables auxiliars per la gravetat: grau d'alteració radiogràfica, distensió del sistema respiratori ≤ 40 ml/cm H_2O , PEEP ≥ 10 cm H_2O i volum en minut espirat corregit ≥ 10 L/min.

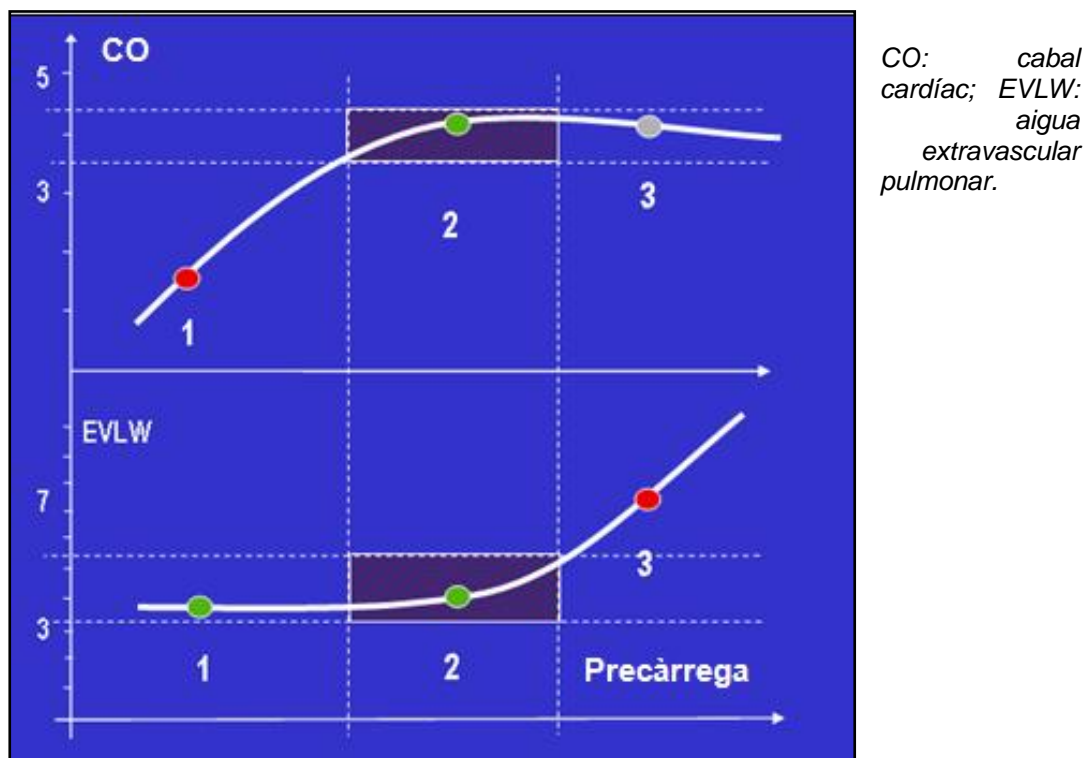
Actualment, l'SDRA és una de les entitats que ocasiona més mortalitat a les unitats de cures intensives.⁶⁹ Segons un estudi recent multicèntric realitzat a Espanya, la incidència calculada de SDRA fou de 7,2 casos per 100.000 habitants i any, les causes més freqüent foren la pneumònia (42,3%) i la sèpsia (31,4%), i la mortalitat hospitalària del 47,8%.⁷⁰ Els últims 20 anys, la mortalitat ha disminuït, probablement pels canvis en la ventilació mecànica (ventilació protectora) d'aquests pacients i en l'avanç del tractament i el maneig del pacient sèptic.^{69,71} Aproximadament, el 40% dels pacients amb sèpsia progressaran a LPA o SDRA, un percentatge que s'incrementa si, a més a més, existeix consum d'alcohol, malaltia pulmonar crònica i pH sanguini baix.^{64,71}

2. Edema pulmonar i aigua extravascular pulmonar (EVLW)

La reanimació amb una gran quantitat de fluids en els pacients amb xoc sèptic, s'ha associat amb un increment de les complicacions, increment de les hores de ventilació mecànica i un increment de la mortalitat.⁷²⁻⁷⁵ També, en una revisió de l'ARDSNet cohort⁷⁶, es demostra una clara associació positiva entre el balanç acumulatiu diari de fluids i la mortalitat en els pacients amb lesió pulmonar aguda.

A la pràctica clínica, seguim administrant fluids addicionals als pacients amb xoc sèptic, hipotensió persistent i fallida orgànica progressiva, amb bona resposta en alguns pacients, en els quals augmenta la perfusió, el cabal cardíac, l'aportació d'oxigen, la $SvcO_2$ i la diüresi. No obstant això, molts altres pacients no respondran a aquests fluids addicionals, que es demostraran ineficaços per augmentar la perfusió. Si seguim insistint, no només serà ineficaços, sinó que poden causar o exacerbar edema pulmonar i en diferents òrgans, i provocar finalment la fallida multiorgànica. És per aquest motiu que la predicció de la resposta a líquids i aconseguir una precàrrega òptima és molt important per al maneig correcte dels pacients amb xoc sèptic.^{28,29} S'entén com a "precàrrega òptima" el punt a partir del qual sabem que, per més volum que s'administri, no millora el cabal cardíac i és quan pot començar la sobrecàrrega de líquids i aparèixer edema pulmonar. La **Figura 12** mostra com, a partir d'un punt de precàrrega òptima, seguir aportant fluids va augmentant de forma exponencial l'aigua extravascular pulmonar (EVLW) i contribueix a l'edema pulmonar i a l'aparició de SDRA.

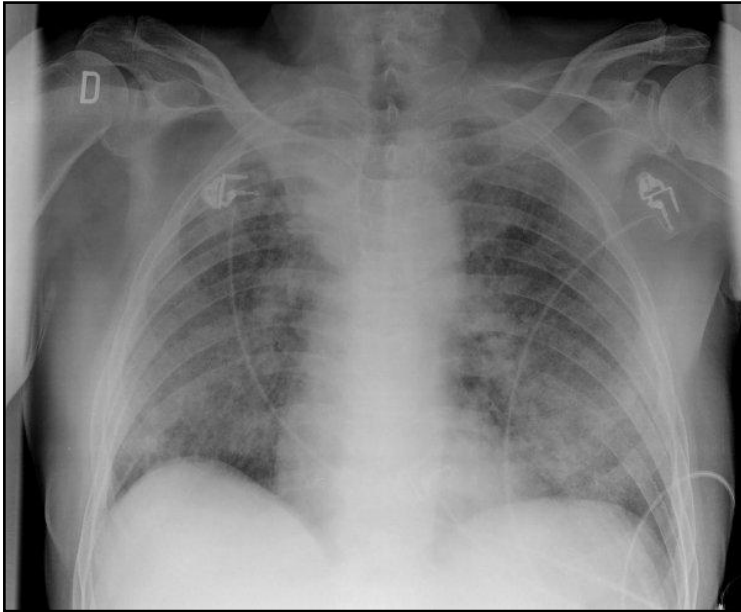
Figura 12. Corba de Frank Starling relacionant la precàrrega, el cabal cardíac i l'evolució de l'EVLW en el pacient sèptic.



Punt 1: Insuficient precàrrega tractada amb volum. Punt 2: Nivell de precàrrega òptim que pot millorar el cabal cardíac. Punt 3: Nivells de precàrrega més alts que no milloren el cabal cardíac i compliquen el quadre d'edema pulmonar, augmentant EVLW.

La detecció de l'edema pulmonar establert és relativament simple quan la radiografia mostra uns pulmons blancs i el pacient pateix hipoxèmia severa (vegeu **Figura 13**), però això pot ser més difícil de detectar en estadis inicials. Els pulmons blancs en la radiografia de tòrax, no apareixen fins a estadis tardans i Sicilia et al demostren que una hipoxèmia significativa, només apareix quan l'aigua extravascular pulmonar augmenta un 200-300%.⁷⁷

Figura 13. Radiografia de tòrax amb infiltrats pulmonars bilaterals difusos en pacient amb sèpsia greu.



Els últims anys, diversos estudis amb pacients amb xoc sèptic han demostrat que l'augment de l'aigua extravascular pulmonar (EVLW) per termodilució transpulmonar, prediu el desenvolupament de lesió pulmonar aguda, i és un bon predictor precoç de mortalitat en aquest grup de pacients.^{58,65,66,78,79} Actualment, també es recomana no administrar més embolada de líquid si el pacient no respon a l'administració de líquids i l'EVLW augmenta significativament.⁴⁷ També, s'ha estudiat la relació de l'EVLW amb l'oxigenació (expressada com el quocient entre P_aO_2/FiO_2) en pacients amb SDRA secundari al xoc sèptic, demostrant una correlació negativa entre EVLW i l'oxigenació i una correlació positiva entre PEEP i EVLW.⁸⁰ El 2002, Sakka et al,⁸¹ van avaluar el valor d'EVLW com a factor pronòstic en pacients crítics i l'EVLW fou significativament més alta en pacients no supervivents, 14,3 ml/kg vs. 10,2 ml/kg, $p < 0,001$.

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Una de les principals recomanacions en la reanimació inicial dels pacients amb sèpsia és realitzar una fluïdoteràpia precoç i agressiva, sobretot en aquells pacients amb signes i símptomes d'hipoperfussió o xoc. L'administració endovenosa de grans volums de fluids s'ha demostrat que millora la supervivència d'aquests pacients i en redueix les complicacions.^{22,28,29} En l'evolució del xoc sèptic, i en la fase de sèpsia reanimada, la fluïdoteràpia segueix jugant un paper important en el tractament d'aquests pacients. No obstant, no queda clar quan s'hauria de limitar aquesta administració o, el que és el mateix, quin període de temps seria el més adient per seguir amb una reposició agressiva de fluids. Després de la reanimació inicial del xoc, la fluïdoteràpia innecessària, és a dir, aquella que no millora la perfusió, pot augmentar l'aigua extravascular pulmonar,⁸² exacerbar l'edema i afavorir el destret respiratori, amb el consegüent augment dels requeriments de ventilació mecànica i de la mortalitat.^{72,73}

Per tal d'evitar una administració inadequada de fluids es poden fer servir variables hemodinàmiques com la pressió venosa central o també

variables volumètriques. En general, les variables volumètriques són més predictives de la resposta hemodinàmica a l'administració de fluids que les variables de pressió.^{45,83} Concretament, les variables derivades de l'anàlisi del contorn de l'ona de pols (la variació de la pressió del pols: VPP, i la variació del volum sistòlic: VVS) són les que tenen més valor predictiu. El seu principal inconvenient és que només són vàlides en presència d'un ritme cardíac sinusal i de ventilació mecànica estandarditzada,^{47,50,51} fets sovint no presents en pacients amb xoc sèptic greu. La termodilució transpulmonar simple amb el sistema PICCO® és una tècnica que permet estimar el volum global al final de la diàstole (GEDV) i també l'aigua extravascular pulmonar (EVLW). El primer paràmetre, a diferència de la VPP i la VVS, és vàlid com a estimació de resposta a fluids en pacients amb arítmies i ventilació protectora i s'ha demostrat un bon indicador de precàrrega en pacients en xoc sèptic.⁵⁵ L'EVLWI pot ser útil per quantificar l'edema pulmonar,^{57,58,65} i permet detectar precoçment la lesió pulmonar aguda, factor predictiu de mortalitat en aquest tipus de pacients.^{65,66,78,79}

En el present treball vàrem escollir aquests dos paràmetres volumètrics (GEDV i EVLW) per crear un algoritme d'administració de fluids ajustat als requeriments del pacient amb xoc sèptic, avaluant la repercussió tant en la funció respiratòria com en la durada de la ventilació mecànica.

3.HIPÒTESI

La combinació d'un paràmetre estimatiu de la volèmia com el volum global al final de la diàstole (GEDV), juntament amb un paràmetre estimatiu de l'edema pulmonar com el volum d'aigua extravascular pulmonar (EVLW), podria ser d'utilitat per ajustar la fluïdoteràpia dels pacients amb xoc sèptic greu. Aquest tractament guiat per objectius podria disminuir les complicacions respiratòries i la mortalitat d'aquests pacients.

4.OBJECTIUS

- 1- Avaluar l'eficàcia de guiar la fluïdoteràpia en termes de durada de la ventilació mecànica, balanç de fluids, estada en unitat de crítics i mortalitat, amb dos paràmetres hemodinàmics volumètrics (GEDV) i (EVLW) durant els dos primers dies del postoperatori de pacients amb xoc sèptic abdominal.

- 2- Analitzar l'impacte de la fluïdoteràpia guiada mitjançant paràmetres volumètrics sobre els índexs d'oxigenació pulmonar durant els dos primers dies del postoperatori de pacients amb xoc sèptic abdominal.

- 3- Avaluar la relació entre el volum global al final de la diàstole (GEDV) i l'aigua extravascular pulmonar (EVLW)

- 4- Estudiar la relació entre l'aigua extravascular pulmonar (EVLW) i l'índex d'oxigenació pulmonar (PaFi).

5.PACIENTS I MÈTODES

A. Disseny de l'estudi

1. Disseny

Es va dissenyar un estudi observacional prospectiu amb pacients adults amb xoc sèptic d'origen abdominal, ingressats en el postoperatori de cirurgia abdominal d'urgència a la Unitat de Reanimació (REA) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). El projecte es va presentar al Comitè d'Ètica de Recerca de l'HUVH i va ser aprovat amb el número de registre PR(AG)204/2010. L'estudi es va realitzar a la mateixa REA durant el període comprès entre el gener del 2010 i el febrer del 2011.

Els pacients inclosos provenien tots del quiròfan d'urgències, en el postoperatori immediat de laparotomia i amb el diagnòstic de xoc sèptic d'origen abdominal. Al moment de l'ingrés a la REA i durant les primeres 48 hores, als pacients del Grup d'intervenció se'ls va guiar la fluidoteràpia

mitjançant dos paràmetres volumètrics: GEDV (indicador de precàrrega) i EVLW (indicador d'edema pulmonar). Posteriorment es van comparar els resultats del Grup intervenció amb un Grup control històric de pacients similars, escollits aleatòriament per un investigador independent de la base de dades de la REA de pacients ingressats amb xoc sèptic des del gener del 2008 fins al novembre del 2009. Després de ser escollits, es va comprovar que no hi hagués diferències en la distribució d'edat, del sexe, de la SOFA, del lactat i de la SvcO₂ en els dos grups de l'estudi. Als pacients del Grup control, se'ls va guiar la fluïdoteràpia de la forma convencional, tenint en compte la PVC, la PAM, la diüresi i l'avaluació clínica.

2. Grandària de la mostra

Per fer el càlcul de la grandària de la mostra, es va agafar la durada de la ventilació mecànica com a variable principal. Per al càlcul, es va tenir en compte una disminució de la durada de la ventilació mecànica d'un 50% (mesura de Cohen) entre el Grup d'intervenció i el Grup control. Per a un risc alfa de 0,05, un risc beta de 0,20 i un contrast unilateral, es va calcular que eren necessaris 42 pacients a cada grup de l'estudi. Per preveure els abandonaments de pacients durant l'estudi, es van agafar 50 pacients en el Grup d'intervenció.

B. Pacients

1. Criteris d'inclusió

Es van incloure a l'estudi els pacients que van ingressar a la Unitat de Reanimació (REA) amb tots els criteris de la **Taula 4**.

Taula 4. Criteris d'inclusió

1. Pacients entre 18 i 75 anys.
2. Diagnòstic de xoc sèptic d'origen abdominal.¹²
3. Ingress a la REA després de cirurgia abdominal d'urgència.
4. Portador/a de via venosa central i catèter arterial.
5. Necessitat de ventilació mecànica al menys durant 48 hores.

2. Criteris d'exclusió

Es van excloure els pacients que complien algun criteri de la **Taula 5**.

Taula 5. Criteris d'exclusió

1. Edat menor de 18 anys.
2. Gestants.
3. Contraindicació per a la col·locació de catèter arterial femoral.
4. Malaltia irreversible amb la vida (ex.: càncer en estadis avançats).
5. Pressió elevada intracranial (≥ 15 mmHg).
6. Malaltia neuromuscular que podria alterar la respiració espontània.
7. Fallida cardíaca crònica (Classe IV de la New York Heart Association).
8. Malaltia respiratòria crònica greu ($FEV_1/FVC < 70\%$ i $FEV_1 < 50\%$).

Així mateix, es van excloure aquells pacients que, durant o després del període d'estudi, van requerir una segona laparotomia i aquells que, un cop extubats, van requerir ventilació mecànica no invasiva.

C.Protocol de tractament basal

Amb tots els pacients amb diagnòstic de xoc sèptic que ingressen a la REA procedents del quiròfan, com a tractament habitual, es continua la reanimació iniciada a urgències segons les guies clíniques de la SSC vigents. Al moment de l'ingrés a la REA, segons el protocol de sedació en pacients amb ventilació mecànica, s'inicia la sedoanalgesia amb perfusió endovenosa contínua de midazolam (0,6 µ/kg/min) i clorur mòrfic (1-5 mg/h) ajustat per a valors entre 2 i 3 de l'escala de Ramsay⁸⁴ (Taula 6) o valors de BIS[®] en aquells pacients que requereixen relaxació neuromuscular per presentar hipoxèmia severa (PaFi <200). En aquests casos, el relaxant utilitzat és el cis-atracuri en embolada de 150 µg/kg. S'efectua la interrupció diària de la sedació amb valoració neurològica en tots els pacients, excepte els que presenten Pafi <200.

Taula 6. Escala de Ramsay.*

Nivell	Descripció
1	Pacient ansiós i agitat.
2	Pacient cooperador, orientat i tranquil.
3	Pacient adormit amb resposta a les ordres.
4	Pacient adormit amb lleu resposta a la llum i al so.
5	Pacient adormit amb una sola resposta al dolor.
6	Sense resposta.

*Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974;2(5920):656-9.

El tractament antibiòtic de profilaxi de trombosi venosa profunda, d'ulcus d'estrès i de la hiperglucèmia es regeix pels protocols vigents de l'hospital. Per als pacients que presenten sèpsia d'origen abdominal, s'inicia nutrició parenteral (NPT) de 2 l/dia amb 20 cal/kg/dia i amb la següent composició: 1,5 grams de proteïnes/kg/dia, 200 grams de glucosa/dia i 1 gram/kg/dia de lípids. En cas de funció renal alterada, es disminueix l'aportació proteica i lipídica a 0,8 grams/kg/dia.

➤ **Tipus de ventilació mecànica:**

Els pacients són intubats a quiròfan segons protocol i ventilats amb VM protectora estàndard al moment de l'ingrés i durant l'estada a la REA amb el respirador Puritan Bennett™ 840 (Covidien, Mansfield). S'utilitza: volum corrent de 6-8 ml/kg, pressió plateau <30 cmH₂O i nivells de PEEP i FiO₂^{71,85} (vegeu **Taula 7**) permeses per aconseguir una bona oxigenació (pressió arterial d'oxigen: 55-88mmHg o saturació arterial d'oxigen: 88-95%) i prevenir el col·lapse dels pulmons al final de l'expiració. Al moment de l'ingrés i cada 6 hores s'extreuen mostres arterials i venoses i es registra l'índex d'oxigenació (P_aO₂/FiO₂), la PEEP i la SvcO₂. Segons els criteris internacionals vigents en la realització de l'estudi,⁶⁷ es va diagnosticar la síndrome de destret respiratori agut (SDRA) si P_aO₂/FiO₂ era <200 i lesió pulmonar aguda (LPA) si P_aO₂/FiO₂ era <300. S'efectua un control radiogràfic diari mitjançant radiografia simple de tòrax i, quan cal, TAC toràcic.

Taula 7. Combinació de FiO₂ i PEEP permeses.*

FiO₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18

*Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342(18):1334-49.

➤ **Criteris d'extubació:**

Els criteris d'extubació utilitzats amb els pacients a la REA són: FiO₂ ≤0,4, PEEP ≤5 cmH₂O i funció cardiovascular estable. Com a mètode per realitzar l'extubació s'utilitza la reducció gradual de la pressió de suport positiva o el circuit de tub en T.

➤ **Fluids i reanimació:**

Tots els pacients amb xoc sèptic i amb ventilació mecànica, en el moment del seu ingrés a la REA, reben inicialment tractament guiat per objectius basat en l'estudi de Rivers et al.,²² amb la finalitat d'aconseguir:

PVC: 12-15 mmHg

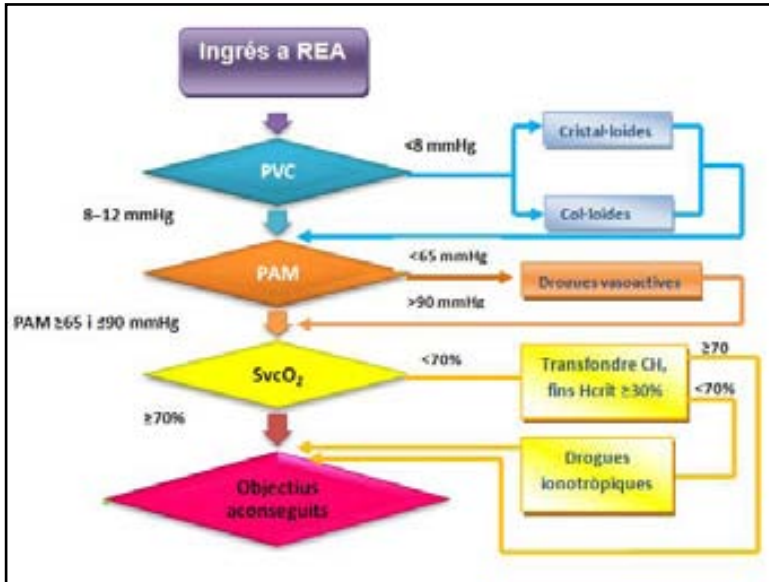
PAM ≥65 mmHg

Diüresi ≥0,5 ml/kg/h

SvcO₂ ≥70%.

En la **Figura 14**, es mostra el protocol de tractament guiat per objectius que es segueix en els pacients amb xoc sèptic quan ingressen a la REA.

Figura 14. Protocol de tractament guiat per objectius al moment de l'ingrés a la REA.*



PVC: pressió venosa central; PAM: pressió arterial mitjana; SvcO₂: saturació venosa central d'oxigen; CH: concentrat d'hematies; Hcrit: hematòcrit.

*Modificat de: Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.

Segons les guies internacionals vigents per al tractament del xoc sèptic —en el cas de l'estudi s'utilitzà la SSC 2008, guia vigent en el moment de la realització de l'estudi—,²⁸ s'administra el sèrum salí 0,9% com a cristal·loide i l'hidroxietil-midó (Voluven HES130/04, Fresenius AG, Bad Homburg, Germany) com a col·loide. La droga vasoactiva utilitzada és la noradrenalina (0,04 µk/kg/'-0,4 µk/kg/') per mantenir PAM ≥65 mmHg i SvcO₂ > 70%. Com a agent inotrópic s'empra la perfusió de dobutamina (2-20 µk/kg/'). Als pacients amb alts requeriments de fàrmacs vasopressors se'ls administra hidro cortisona (200 mg/24h).

Els criteris transfusionals dels pacients ingressats a la REA s'estableixen d'acord amb les guies internacionals vigents per al tractament del xoc sèptic. Per als pacients de l'estudi foren els establerts per la SSC 2008, guia vigent en el moment de la realització de l'estudi:²⁸

- *Concentrat d'hematies*, quan la $SvcO_2 < 70\%$ i $Hcrit < 30\%$ i transfondre a partir de $Hb < 7$ g/dl, excepte en els pacients amb malaltia coronària o hemorràgia activa que es transfonien amb nivells de $Hb < 9$ g/dl.
- *Plaquetes*, quan existia plaquetes $< 5 \times 10^9/l$ o plaquetes $5-30 \times 10^9/l$ amb risc de sagnat o en cas de cirurgia. També quan els nivells de plaquetes eren $< 50 \times 10^9/l$ i es realitzava un procediment invasiu.
- *Plasma fresc congelat*, en cas de sagnat actiu o requeriment de cirurgia i alteració en els temps de la coagulació (INR o $TTPAr > 1,5$).
- *Crioprecipitat de fibrinogen*, en cas de sagnat actiu i nivells de fibrinogen $< 1g/l$.

➤ **Monitoratge i determinacions analítiques:**

Tots els pacients són monitoritzats amb electrocardiograma continu de 5 derivacions, temperatura contínua mitjançant sonda esofàgica, pulsioximetria per a la determinació contínua de la saturació arterial

d'oxigen i, en cas de requerir relaxació neuromuscular, l'índex biespectral (BIS[®]).

A tots els pacients, si no el porten pr viament inserit de quir fan, se'ls col loca mitjan ant t cnica Seldinger un cat ter 7-French triple lumen venós (Arrow International, Reading PA, USA) a la vena jugular interna o vena subcl via per mesurar la PVC, i un cat ter 3-French arterial (Vygon, ESP) a l'art ria radial per a la determinació de la pressió arterial invasiva. Ambdós cat ters també s'utilitzen per a l'extracció de mostres venoses i arterials. Al moment de l'ingrés i cada 6hores es registren la FC, la PAM i la PVC de tots els pacients.

Al moment de l'ingrés i cada 24 hores, es realitza l'extracció de mostres sanguínies per a la determinació dels següents par metres:

<i>PAR METRES SANGUINIS</i>	<i>VALOR NORMAL</i>
<i>Hemograma:</i>	
• Hemoglobina (g/dl)	11,8-14,7
• Hemat crit (%)	35,9-44,1
• Plaquetes (x10E ⁹ /l)	147,0-386,0
• Leuc cits (9x10E ⁹ /l)	4,1-9,9
<i>Coagulació:</i>	
• Temps de protrombina (seg)	11-14
• Temps de tromboplastina parcial activada r tio	0,8-1,20
• Fibrinogen (g/dl)	2,33-3,17
<i>Bioquímica:</i>	
• Glucosa (mg/dl)	71-110
• Creatinina (mg/dl)	0,66-1,10
• Urea (mg/dl)	16-47
• Lactat (mml/l)	0,63-2,45

• Proteïnes (g/dl)	6,6–8,0
• Bilirubina total (mg/dl)	0,25–0,97
<i>Ions:</i>	
• Sodi (mmol/l)	136,6–143,8
• Potassi (mmol/l)	3,68–4,86
<i>Enzims hepàtics:</i>	
• Aspartat aminotransferasa (UI/l)	10–30
• Alanina aminotransferasa (UI/l)	7–34
<i>Clearance de creatinina:</i>	
• Homes: $((140 - \text{edat}) \times \text{pes}) / \text{Creatinina (mg/dl)} \times 72$	(105 – 20 ml/min)
• Dones: $((140 - \text{edat}) \times \text{pes} \times 0,85) / \text{Creatinina (mg/dl)} \times 72$	(95 – 20 ml/min)

Al moment de l'ingrés i cada 6 hores s'efectua l'extracció de mostres arterials i venoses per a la determinació de:

<i>PARÀMETRES SANGUINIS</i>	<i>VALOR NORMAL</i>
PaO_2 (mmHg)	75–100
SaO_2 (%)	≥95
Calci i nítric (mmol/l)	1,0–1,3
$SvcO_2$ (%)	>70

Amb la FiO_2 que rep el pacient i la PaO_2 es calcula cada sis hores l'índex d'oxigenació (PaFi), mitjançant el càlcul: PaO_2/FiO_2 (valor normal: ≈500).

Tots aquests paràmetres analítics mencionats anteriorment són utilitzats per calcular el grau de disfunció orgànica a través del SOFA²⁴ en al moment de l'ingrés i cada 24 hores. També es calcula el grau de

severitat de la malaltia en cada pacient, amb l'APACHE-II²⁶ al moment de l'ingrés.

➤ **Càlcul del balanç de líquids:**

Al moment de l'inici de l'estudi i cada 24 hores es pesen els pacients i cada 12 hores es fa el càlcul del balanç de líquids. El càlcul de balanç de líquids s'efectua restant les sortides de fluid de les entrades de fluid a cada pacient (vegeu **Taula 8**).

Taula 8. Entrades i sortides de fluid de cada pacient per al càlcul del balanç de líquid.

Entrades	Sortides	
1. Nutrició parenteral	1. Diüresi o TSR	<p>Sudoració:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profusa: 400 ml x hora • Mitjana: 200 ml x hora • Lleu: 50 ml x hora <p>Temperatura (T^a):</p> <ul style="list-style-type: none"> • T^a < 37 °C: 0,5 ml x pes x hora • T^a ≥ 37 °C: 0,6 ml (per cada dècima de T^a per sobre de 37 °C) x pes x hora <p>Respiració:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 ml (per cada respiració per sobre de 20 x') x pes x hora
2. Hemoderivats	2. Dèbit drenatges	
3. Cristal·loides i col·loides	3. Dèbit sonda nasogàstric	
4. Fluids (bombes de perfusió contínua: sedoanalgesia, fàrmacs...)	4. <u>Pèrdues insensibles</u>	

*En pacients amb teràpia de substitució renal es calcula el volum d'extracció.

T^a: temperatura.

➤ **Criteris d'inici de teràpia de substitució renal:**

Els criteris per iniciar una teràpia de substitució renal (TSR) en pacients amb xoc sèptic ingressats a la REA segueixen el protocol vigent

a la unitat i basat en les guies de la SSC. En els pacients de l'estudi es van utilitzar el següents criteris:²⁸

- a) Pacients amb insuficiència renal aguda o insuficiència renal crònica aguditzada (Grau 2B). Es va definir:
 - i. Insuficiència renal aguda: l'augment de la creatinina > 2 mg/dl (si prèviament era normal) amb una urea de 150-200 mg/dl amb diüresi conservada, oligúria o anúria.
 - ii. Insuficiència renal crònica aguditzada: empitjorament de la creatinina basal, sent aquesta > 1,8 mg/dl.

- b) Pacients hemodinàmicament inestables per facilitar el maneig del balanç de líquid (Grau 2D). Es consideraren aquells pacients amb TAM <65 mmHg a pesar d'alts requeriment de fàrmacs vasopressors, i amb diüresi inferior a 200 ml/12h.

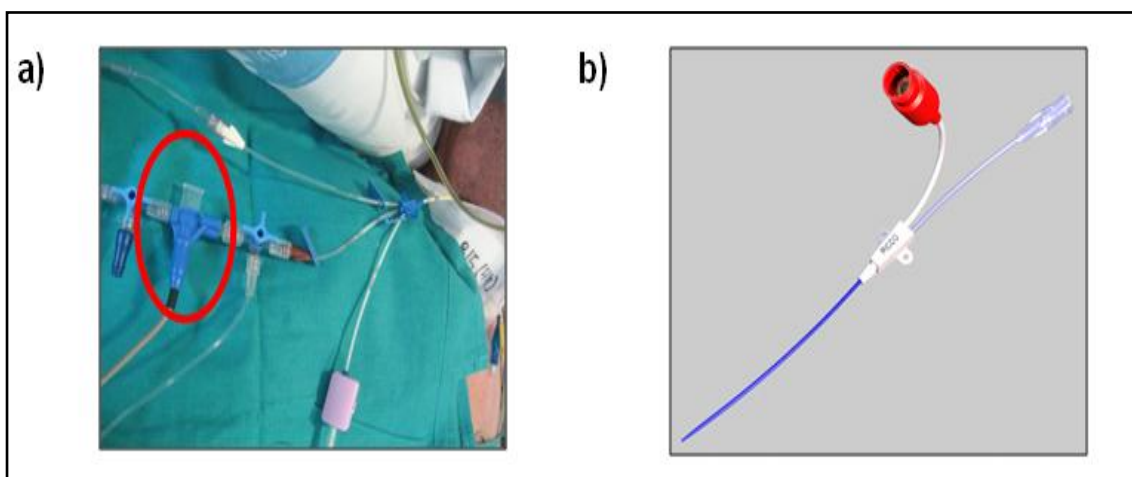
El mètode de TSR que s'utilitza és l'hemofiltració venovenosa contínua (HFVVC) d'alt volum (35 ml/kg/h) mitjançant el sistema Prismaflex[®], amb valors de bomba arterial de 280-330 ml/min.

D.Instrumentació

1.Descripció de la intervenció

Al moment d'ingressar, a tots els pacients del Grup d'intervenció se'ls col·locà mitjançant la *tècnica Seldinger* un catèter arterial 5-French Pulsioath[®] (Pulsioath, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) per via femoral, que porta incorporat a la seva punta un sensor tèrmic de termodilució (vegeu **b) Figura 15**). També es col·locà, si no el portaven inserit del quiròfan, per via jugular o subclàvia, mitjançant la *tècnica Seldinger*, un catèter 7-French triple lumen venós (Arrow International, Reading PA, USA) amb un sensor de temperatura (termistor, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) en la llum distal (vegeu **a) Figura 15**).

Figura 15. Catèter 7-French trilumen venós central amb termistor i catèter arterial Pulsioath[®].



En un cercle vermell està senyalitzat el sensor de temperatura (termistor), a la llum distal del catèter venós central (a); b) catèter arterial Pulsioath[®].

Seguidament, els dos catèters eren connectats al mòdul PICCO® (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) i al monitor PiCCO₂ al peu del llit de cada pacient (vegeu **Figures 16 i 17**), i es realitzava la calibració inicial mitjançant la termodilució.

Figura 16. Sistema PiCCO® i monitor PiCCO₂.

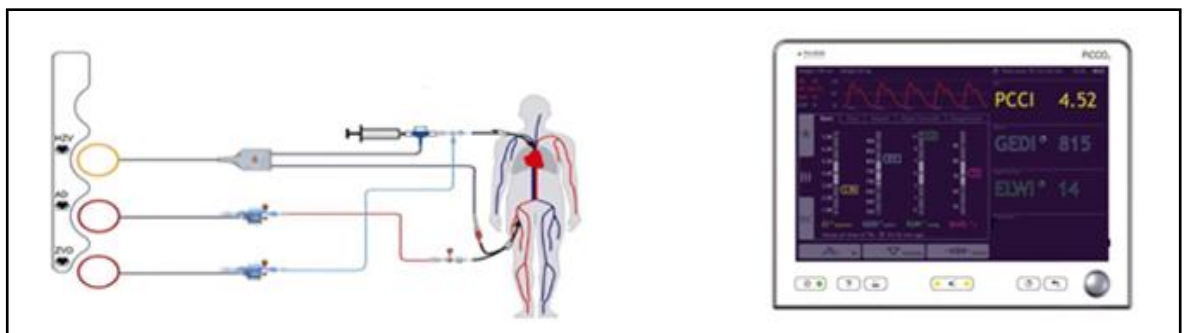


Figura 17. Monitoratge amb sistema PICCO® a peu de llit dels pacients del Grup d'intervenció.



Un cop realitzada la calibració inicial mitjançant la termodilució, s'obtenien els valors del GEDV i EVLW. Les calibracions per termodilució es realitzaven injectant una embolada de 15 ml de sèrum salí 0,9% <math><10^{\circ}\text{C}</math>, per al termistor del catèter venós central. Aquesta embolada passava al sistema cardiopulmonar fins a arribar al sensor de la punta del catèter arterial Pulsioath[®] (vegeu **Figura 18**), on mesurava les variacions de temperatura, obtenint una corba de termodilució transpulmonar (explicat anteriorment a Introducció).

Figura 18. Calibracions per termodilució transpulmonar.



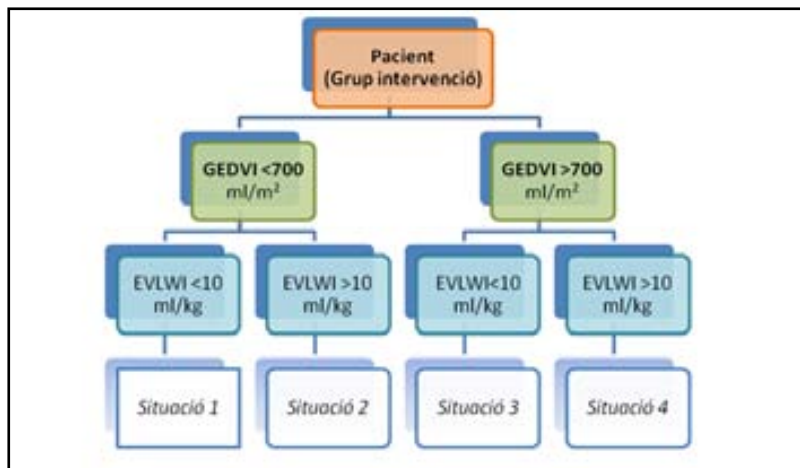
Cada 6 hores, es realitzaven calibracions amb la triple injecció d'embolada de 15 ml de sèrum salí 0,9% <math><10^{\circ}\text{C}</math> pel catèter venós. Les injeccions es realitzaven manualment sense sincronització amb el cicle respiratori. Els valors absoluts obtinguts per les calibracions del sistema PICCO[®] eren indexats pel mateix sistema a partir de l'àrea de la superfície corporal i el pes de cada pacient. Les calibracions i la determinació de GEDV i EVLW s'obtenien immediatament després de la col·locació del catèter arterial de termodilució i cada 6 hores durant 48 hores.

Els paràmetres obtinguts pel sistema PICCO[®], eren indexats per la superfície corporal de cada pacient, de manera que obteníem cada 6 hores i de cada pacient: l'índex cardíac (IC), les resistències vasculars sistèmiques indexades (RVSI), l'aigua extravascular pulmonar indexada (EVLWI) i el volum global al final de la diàstole indexat (GEDVI).

Durant tot el seu ingrés a la REA, als pacients del Grup d'intervenció se'ls va guiar la fluïdoteràpia, mitjançant dos paràmetres volumètrics obtinguts pel Sistema PICCO[®]: un de precàrrega (GEDVI) i l'altre d'edema pulmonar (EVLWI).

A la **Figura 19**, es pot observar el protocol i el tractament que es va seguir per guiar la fluïdoteràpia en els pacients del Grup d'intervenció. Es va considerar EVLWI elevat, quan $EVLWI \geq 10 \text{ ml/kg}^{81}$ i valors normals de GEDVI: $660\text{-}800 \text{ ml/m}^2$,^{48,49} escollint 700 ml/m^2 com a punt de tall. Durant l'estudi, el metge de guàrdia de la REA es trobava els pacients en quatre possibles situacions (vegeu **Figura 19**, pàgina 84):

Figura 19. Protocol del Grup d'intervenció.



GEDVI: volum global al final de la di stole indexat per la superfície corporal; EVLWI: volum d'aigua extravascular pulmonar indexat per la superfície corporal.

- **Situació 1:** pacient amb $GEDVI < 700 \text{ ml/m}^2$ i $EVLWI < 10 \text{ ml/kg}$. En aquesta situació, es realitzaven c rregues successives de fluids (500 ml de s rum salí 0,9% o 250 ml de HES 130/04) fins a aconseguir $GEDVI > 700 \text{ ml/m}^2$.
- **Situació 2:** pacient amb $GEDVI < 700 \text{ ml/m}^2$ i $EVLWI > 10 \text{ ml/kg}$. Segons diüresi, s'administrava furosemida (10-20 mg/4-6 hores ev.).
- **Situació 3:** pacient amb $GEDVI > 700 \text{ ml/m}^2$ i $EVLWI < 10 \text{ ml/kg}$. Situació ideal, no realitz vem cap administració addicional de fluids ni furosemida.
- **Situació 4:** pacient amb $GEDVI > 700 \text{ ml/m}^2$ i $EVLWI > 10 \text{ ml/kg}$. Segons diüresi, s'administrava furosemida (500-1000 mg/24h ev. en perfusió contínua) i es redu a el volum d'entrades.

En totes les situacions es valorava de manera concomitant al protocol, par metres clínics, del respirador, gasom trics i analítics.

2. Variables a estudi

Es van recollir les següents variables principals a tots els pacients de l'estudi:

-Balanç de fluids a les 48h: ml resultants del càlcul entre les entrades de fluids menys les sortides de fluids a les 48hores d'ingrés a la REA.

-Durada de la ventilació mecànica: hores de ventilació mecànica en el seu ingrés a la REA.

-Dies d'estada a la REA: nombre de dies d'ingrés a la REA.

-Mortalitat hospitalària.

També es recolliren les següents variables secundàries:

-Variables del pacient: edat, sexe i indicació de la cirurgia prèvia al moment de l'ingrés a la REA.

-Grau de disfunció orgànica: càlcul de la SOFA,²⁴ explicat anteriorment.

-Grau de severitat de la malaltia: càlcul de l'APACHE II.²⁶ Es calculà, a través de l'AppMobile MedCalc[®] amb la introducció de les següents dades: edat, temperatura esofàgica, freqüència respiratòria, freqüència cardíaca, pressió arterial mitjana, puntuació escala Glasgow, motiu d'ingrés, creatinina sèrica, hematòcrit, leucòcits, pH arterial, sodi, potassi, FiO₂ i PaO₂.

-Variables d'oxigenació: pressió al final de l'inspiració (PEEP), índex d'oxigenació PaFi (P_{aO_2}/FiO_2) i la $SvcO_2$.

-Variables analítiques: nivell d'hemoglobina, recompte de plaquetes, valors de creatinina, concentració de lactat, temps de protrombina.

-Variables de monitorització hemodinàmica: pressió arterial mitjana, freqüència cardíaca i pressió venosa central.

-Variables de funció renal: diüresi total a les 48 hores i requeriment de teràpia de substitució renal contínua durant l'ingrés a la REA.

-Variables de fàrmacs: dosi de noradrenalina i dosi de dobutamina. Dosi de furosemida total: la suma del total de furosemida administrada en les 48hores.

-Variables de fluids: Cristal·loides totals administrats en les 48 hores, col·loides totals administrats en les 48 hores. Unitats de concentrats d'hematies, de plasma fresc congelat i de plaquetes administrats en les 48 hores. El balanç de fluids previ a l'ingrés a la REA també fou calculat, restant els fluids perduts als fluids administrats a quiròfan.

-Variables de monitorització PICCO[®]: als pacients del Grup d'intervenció, a més de totes les altres variables esmentades, es recolliren aquestes variables del monitor PICCO₂: GEDVI, EVLWI, índex cardíac (IC) i resistències vasculars sistèmiques indexades (SVRI).

E.Recollida i processament de dades

1.Recollida de dades

Es va dissenyar un formulari (DIN A4) específicament per a la recollida de dades dels pacients del Grup d'intervenció (vegeu **ANNEX 2**). Al formulari es van recollir les dades de cada pacient: dades demogràfiques, grau de gravetat i disfunció orgànica, dades hemodinàmiques, dades d'oxigenació, dades de fluids i dades analítiques. Prèviament a la recollida de les dades, es va realitzar un procés de familiarització del formulari amb els metges de la REA, amb la finalitat de facilitar el registre de totes les dades.

La recollida de dades dels pacients del Grup d'intervenció la realitzà el metge de guàrdia de la REA. Després de l'ompliment complet del formulari, es guardava en una carpeta per a la revisió detallada per part dels investigadors de l'estudi. A cada un dels pacients se'ls assignà un número i totes les dades foren recollides tenint en compte la Llei oficial de protecció de dades (LOPD). Totes les dades foren introduïdes al programa SPSS, per a la posterior anàlisi estadística.

2.Anàlisi estadística

Es realitzà una distribució normal de les variables quantitatives mitjançant el test de Kolmogorov-Smirnov amb la correcció de Lilliefors. Es va calcular la mitjana aritmètica i la desviació típica (mitjana aritmètica

± desviació típica) de les variables paramètriques contínues i la mediana i el rang interquartílic de les variables que presentaven una asimetria molt pronunciada. De les variables qualitatives, en vam calcular la freqüència absoluta, relativa o totes dues coses. En l'estudi de les comparacions de variables contínues entre els dos grups es va utilitzar el test U de Mann-Whitney. La relació entre dues variables qualitatives es va obtenir mitjançant el test Chi-quadrat.

L'anàlisi de la variància de mesures repetides s'emprà per explorar l'efecte dels canvis produïts en GEDV i EVLW en el temps. La correlació entre GEDV i EVLW i entre EVLW i P_aO_2/FiO_2 es va estimar aplicant el Coeficient de correlació de Pearson. Per a l'anàlisi estadística, es va emprar la versió 17.0 de l'SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Un valor de $p < 0,05$ es va considerar estadísticament significatiu.

6.RESULTATS

A.Descripció de la mostra

Es van incloure un total de 50 pacients consecutius al Grup d'intervenció. D'aquests, 8 pacients es van excloure de l'anàlisi: 3 pacients van morir durant les primeres 48 hores d'estudi, 2 pacients van requerir una segona intervenció durant la seva estada a la REA, 2 pacients van requerir ventilació mecànica no invasiva després de l'extubació i 1 pacient va ser descartat per problemes en la calibració del sistema PICCO®.

B.Dades demogràfiques i grau de gravetat dels pacients

Les dades demogràfiques, grau de gravetat i grau de disfunció orgànica dels pacients en els dos grups a l'inici de l'estudi, es mostren a la **Taula 9**. Com es pot comprovar, no hi ha diferències significatives entre els dos grups de l'estudi. La mitjana aritmètica \pm DE de l'edat, va ser 66 ± 17

al Grup d'intervenció i 69 ± 13 al Grup control. El diagnòstic més freqüent al Grup d'intervenció fou la perforació de víscera abdominal (17 casos) i al Grup control la fallada de sutura (13 casos). No van existir diferències del grau de la gravetat (APACHE-II) ni del grau de disfunció orgànica (SOFA) en els dos grups a l'inici de l'estudi.

Taula 9. Característiques demogràfiques, grau de severitat i disfunció orgànica a l'inici de l'estudi en els dos grups.

	Grup d'intervenció n=42	Grup control n=42	p
Edat, anys	66 ± 17	69 ± 13	0,96
Sexe, H/D	22/20	30/12	0,06
Diagnòstic, n (%):			
• Obstrucció	6 (14,3)	12 (28,6)	0,11
• Perforació	17 (40,5)	10 (23,8)	0,10
• Insuficiència vascular	1 (2,4)	6 (14,3)	0,10
• Fallada de sutura	15 (35,7)	13 (31)	0,64
• Altres	3 (7,1)	1 (2,4)	0,61
APACHE II	29 ± 6	27 ± 4	0,13
SOFA	$8,7 \pm 2,4$	$8,0 \pm 2,5$	0,22

Presentació de les dades amb la mitjana aritmètica \pm DE, excepte si s'especifica una altra cosa.

H: Home; D: Dona; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment.

A la **Taula 10**, es mostren les variables clíniques en els dos grups de l'estudi. Cal destacar que, a l'inici de l'estudi, la majoria de pacients van requerir l'administració de fàrmacs vasoactius. No hi ha diferències en les dades clíniques entre els dos grups, excepte pel temps de protrombina, que és més llarg al Grup d'intervenció. Els pacients del Grup control van tenir un balanç de líquids abans d'iniciar l'estudi (Balanç de fluids pre-REA) semblant als dels pacients del Grup d'intervenció, 2732 ± 443 ml

versus 2602 ± 395 ml. Tampoc es trobà diferències significatives de la funció pulmonar en els dos grups de l'estudi.

Taula 10. Dades clíniques dels pacients dels dos grups a l'inici de l'estudi.

	Grup d'intervenció n=42	Grup control n=42	p
Lactat, mmol/l	4,0 ± 2,4	4,4 ± 4,2	0,61
ScvO ₂ , %	72 ± 11	73 ± 10	0,74
Hemoglobina, g/dl	10,9 ± 2,2	10,8 ± 2,2	0,18
Plaquetes, ×10 ⁹ /l	187 ± 95	196 ± 95	0,69
Creatinina, mg/dl	2,1 ± 1,7	1,8 ± 1,5	0,19
Temps de protrombina, seg.	23,9 ± 4,2	19,7 ± 4,6	0,03
PAM, mmHg	77 ± 10	79 ± 13	0,30
FC, x'	98 ± 27	103 ± 22	0,37
PVC, mmHg	13 ± 4	12 ± 4	0,15
P _a O ₂ /FiO ₂	247 ± 109	283 ± 134	0,22
PEEP, cm H ₂ O	6,0 ± 2,35	5,2 ± 2,24	0,55
Balanç de fluids pre-REA, ml	2602 ± 395	2732 ± 443	0,54
Dosis NAD, µg/Kg/min	0,33 ± 0,27	0,34 ± 0,29	0,91
Dosis DBT, µg/kg/min	7,26 ± 2,82	6,91 ± 0,58	0,66
Pacients amb NAD*, n (%)	34 (80,9)	35 (83,3)	0,77
Pacients amb DBT*, n (%)	4 (9,5)	3 (4,8)	0,62

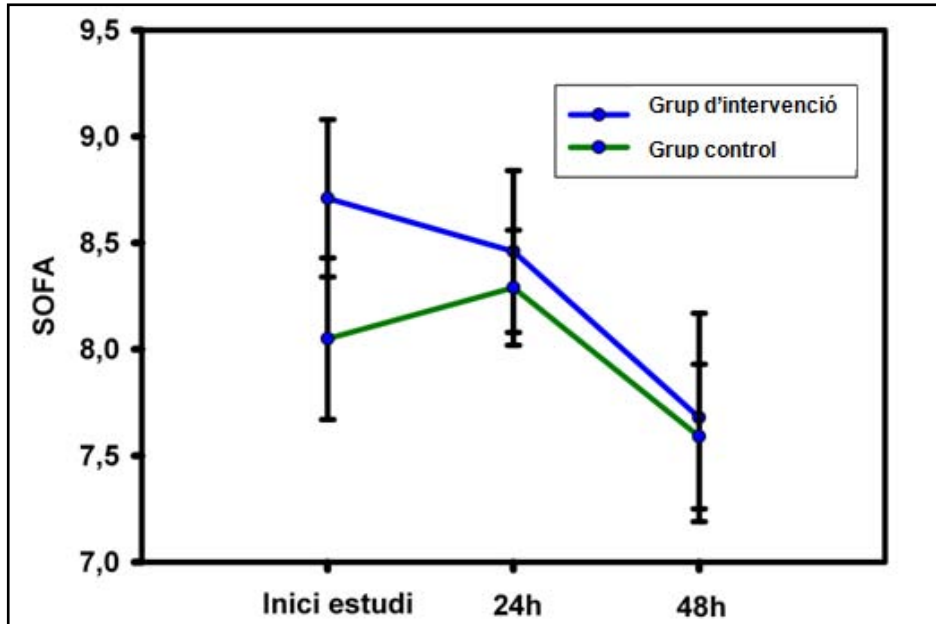
Presentació de les dades amb la mitjana aritmètica ± DE, excepte si s'especifica una altra cosa. *Nombre de pacients portadors de drogues a l'inici.

ScvO₂: saturació venosa central d'oxigen; PAM: pressió arterial mitjana; FC: freqüència cardíaca; PVC: pressió venosa central; P_aO₂/FiO₂: índex d'oxigenació; PEEP: pressió positiva al final de l'expiració; REA: unitat de reanimació; DBT: dobutamina; NAD: noradrenalina.

Els nivells i l'evolució del lactat i del grau de disfunció orgànica (escala SOFA) van ser similars en els dos grups de l'estudi. La SOFA disminueix a les 48 hores d'ingrés a la REA de 9 ± 2 a 8 ± 3 en el Grup d'intervenció i en el Grup control de 8 ± 3 a 7 ± 2 , $p = 0,75$ (vegeu **Figura 20**). El lactat també disminueix en els dos grups de l'estudi, i passa de $4,0 \pm 0,4$ mmol/l a l'inici a $2,5 \pm 0,8$ mmol/l a les 48 hores en el Grup

d'intervenció, i de $4,4 \pm 0,8$ mmol/l a $2,2 \pm 0,4$ mmol/l en el Grup control, $p = 0,68$ (vegeu **Figura 21**).

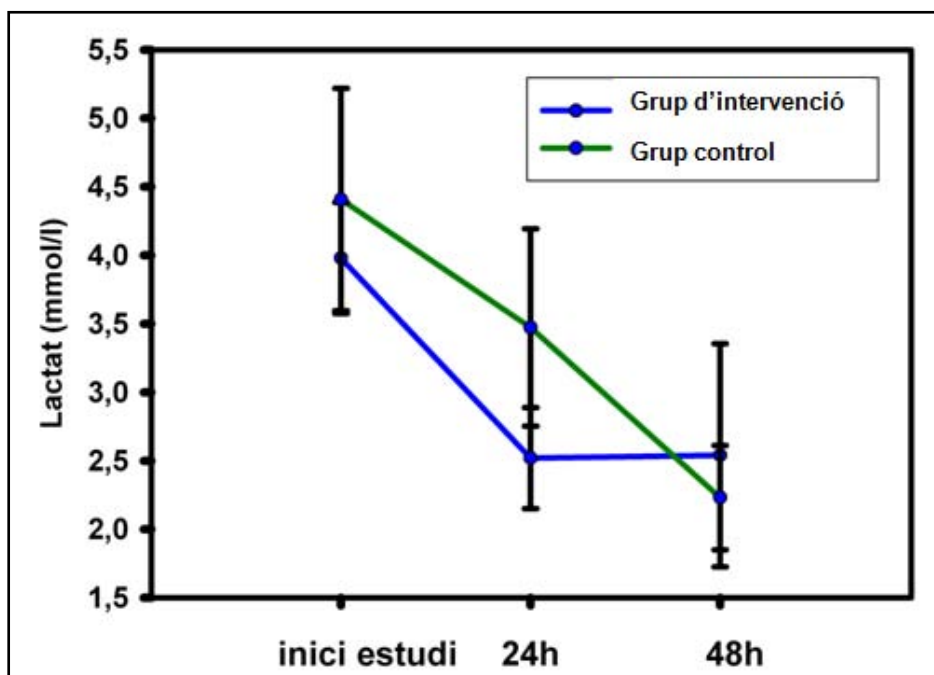
Figura 20. Evolució de la SOFA en els dos grups de pacients durant l'estudi.



Presentació de les dades amb mitjana aritmètica i error estàndard de la mitja.

SOFA: *sepsis-related organ failure assessment*; h: *hores*.

Figura 21. Evolució del lactat en els dos grups de pacients durant l'estudi.



Presentació de les dades amb mitjana aritmètica i error estàndard de la mitja. h: *hores*

C.Balanç de fluids, durada de VM, dies d'estada i mortalitat

El total de fluids acumulats administrats en els dos grups i el tipus de fluid administrat durant l'estudi es pot observar a la **Taula 11**. En els dos grups, es van administrar més quantitat de cristal·loides que col·loides durant l'estudi. Tot i que es pot observar que els pacients del Grup d'intervenció van rebre menys quantitat de cristal·loides ($p = 0,007$) i més quantitat de col·loides ($p = 0,03$) que el Grup control. També s'administrà més quantitat de plasma fresc congelat als pacients del Grup intervenció que als del Grup control. El balanç de fluid a les 48 hores va ser més baix al Grup d'intervenció que al Grup control, encara que no s'observessin diferències entre grups amb la diuresi total durant les 48hores, la dosi total de furosemida administrada a les 48 hores i amb el nombre de pacients que van necessitar teràpia de substitució renal durant l'ingrés a la REA.

A més, la durada de la ventilació mecànica va ser diferent en els dos grups de l'estudi. Els pacients del Grup d'intervenció, a qui la fluïdoteràpia es va guiar amb el sistema PICCO[®], van tenir menys hores de ventilació mecànica en comparació amb els pacients del Grup control, aproximadament 4 dies de diferència. El Grup d'intervenció també va tenir menys dies d'estància a la REA. En canvi, no hi va haver diferències en la mortalitat hospitalària entre els grups (vegeu **Taula 11**).

Taula 11. Fluids administrats durant les 48 hores de l'estudi i eficàcia de guiar la fluïdoteràpia amb el sistema PICCO®.

	Grup d'intervenció n=42	Grup control n=42	p
Col·loides, ml	1508 ± 622	1079 ± 718	0,03
Cristal·loides, ml	3342 ± 909	4175 ± 1677	0,007
Concentrats d'hematies, unitats	1,5 ± 1,4	1,3 ± 1,5	0,64
Plasma fresc congelat, unitats	0,9 ± 1,6	0,3 ± 0,7	0,03
Plaquetes, unitats	0,1 ± 0,4	0,1 ± 0,4	0,67
Diüresi, ml	4486 ± 2050	3930 ± 1880	0,21
Balanç de fluids, ml	1911 ± 1449	2690 ± 1697	0,03
Dosi total furosemida, mg	208 ± 22	201 ± 19	0,83
Teràpia de substitució renal, n (%)	5 (12)	5 (12)	0,99
Durada de ventilació mecànica, h*	96 (120)	188 (255)	0,001
Dies d'estada a la REA, dies*	6 (31)	10 (43)	0,001
Mortalitat hospitalària, n (%)	11 (26)	14 (34)	0,48

Presentació de les dades amb la mitjana aritmètica ± DE o amb mediana (rang interquartílic)*.

REA: unitat de reanimació.

D.Incidència de lesió pulmonar aguda i SDRA

A l'inici de l'estudi, el nombre de pacients amb SDRA va ser similar en els dos grups. No obstant això, al Grup d'intervenció hi havia un % més elevat (40,5%) de pacients amb LPA que al Grup control (16,7%), i al Grup control un % més elevat (47,6%) de pacients sense LPA ni SDRA respecte al Grup d'intervenció (26,2%).

A les 48 hores d'estudi, tal com s'observa a la **Taula 12**, al Grup control van augmentar els pacients amb LPA respecte a l'inici de l'estudi (de 16,7% a 50%) i van disminuir els pacients sense SDRA i LPA (de 47,6% a 23,8%). Així doncs, al Grup control es va produir un empitjorament de la funció pulmonar a les 48 hores.

Taula 12. Distribució dels pacients dels dos grups d'estudi segons la funció pulmonar.

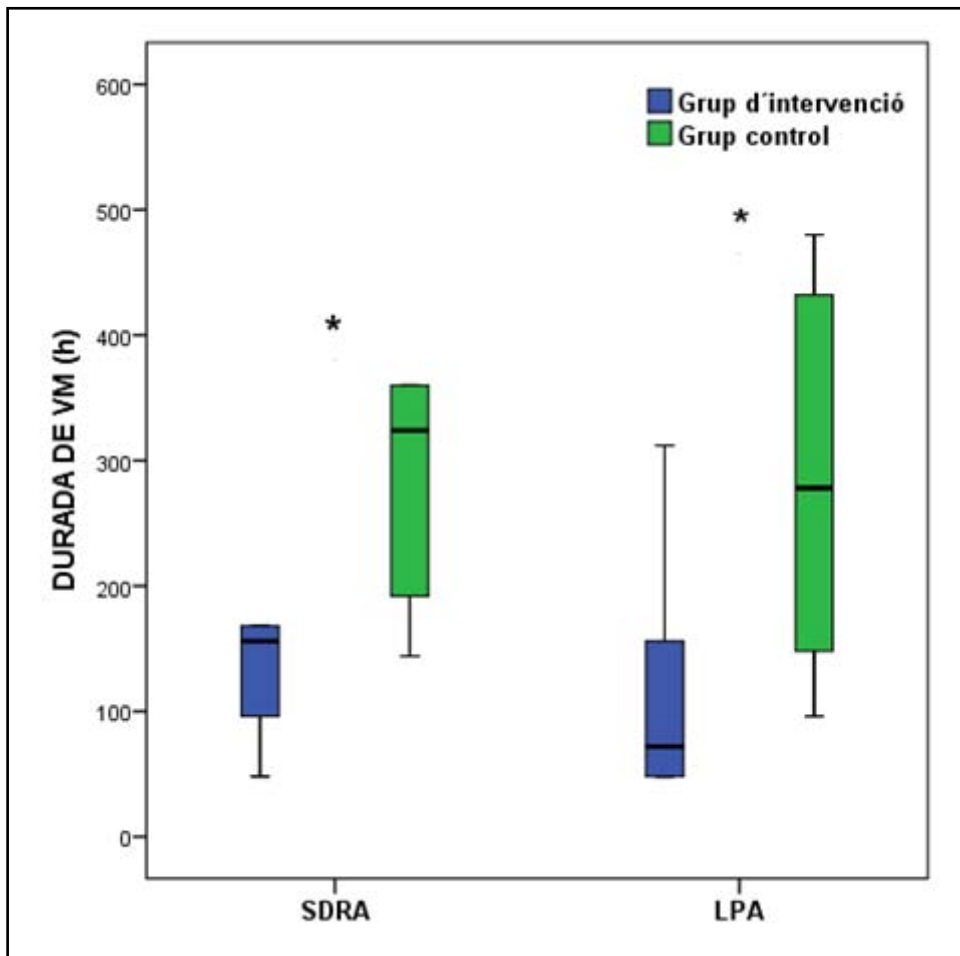
	SDRA			LPA			No LPA / no SDRA		
	Grup d'intervenció	Grup control	<i>p</i>	Grup d'intervenció	Grup control	<i>p</i>	Grup d'intervenció	Grup control	<i>p</i>
Inici	14 (33,3)	15 (35,7)	0,81	17 (40,5)	7 (16,7)	0,02	11 (26,2)	20 (47,6)	0,04
48 h	10 (23,8)	11 (26,2)	0,80	22 (52,4)	21 (50)	0,82	10 (23,8)	10 (23,8)	0,99
<i>p</i>	0,33	0,34		0,27	0,001		0,80	0,02	

Presentació de les dades amb: n (%).

SDRA: síndrome de destret respiratori agut; LPA: lesió pulmonar aguda.

També es va estudiar la durada de la ventilació mecànica dels pacients dels dos grups de l'estudi segons la seva funció pulmonar al final de l'estudi (vegeu **Figura 22**). Els pacients del Grup d'intervenció amb SDRA van requerir menys hores de ventilació mecànica que els pacients del Grup control (mediana [RIQ] 156 [114] hores i 324 [354] hores, respectivament; $p = 0,04$). També van requerir menys hores de ventilació mecànica els pacients del Grup d'intervenció amb LPA respecte als del Grup control (96 [196] hores i 278 [303] hores, respectivament; $p = 0,02$).

Figura 22. Durada de la ventilació mecànica, segons la distribució dels pacients en SDRA o LPA en els dos grups d'estudi.



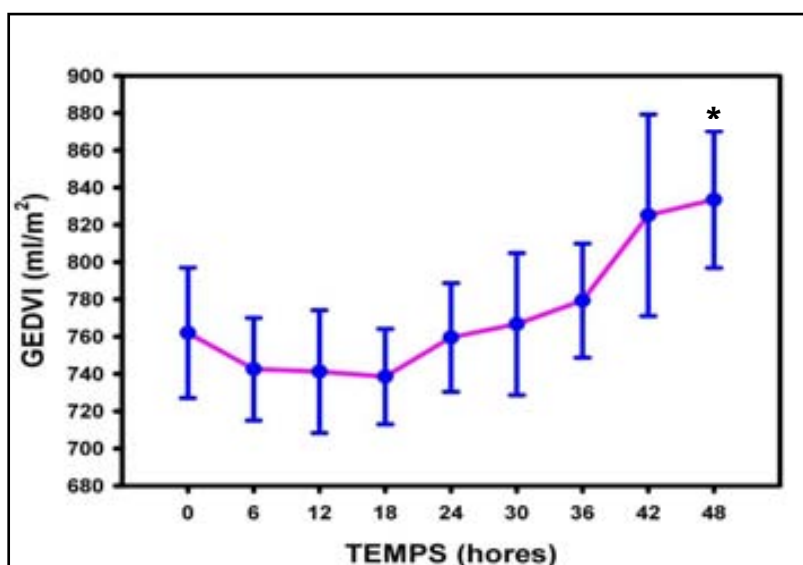
Presentació de les dades amb: box plot de la durada de la ventilació mecànica en els dos grups de l'estudi. Les caixes representen el percentil 25-75; la línia negra és la mediana i les línees esteses, els percentils 10-90.*p < 0,05.

VM: ventilació mecànica; h: hores; SDRA: síndrome de destret respiratori agut; LPA: lesió pulmonar aguda.

E.Evolució de GEDV i de l'EVLW durant el període d'estudi

A l'inici de l'estudi el Grup d'intervenció presentava una mitjana d'IC de $3,5 \pm 1,1$ l/min/m² i una mitjana de RVSI $1662,1 \pm 647,7$ dynes/sec/cm⁵. En aquest grup, la fluidoteràpia es guià a través dels dos paràmetres volumètrics obtinguts en el sistema PICCO®. En la **Figura 23** i **24**, es pot observar l'evolució dels dos paràmetres volumètrics utilitzats per guiar la fluidoteràpia del Grup d'intervenció durant les 48 hores, respectivament. Ambdós paràmetres augmenten. L'EVLWI pateix un petit increment, de $9,1 \pm 4,1$ ml/kg a l'inici de l'estudi a $10,3 \pm 4,0$ ml/kg a les 48 hores ($p = 0,31$). En canvi, el GEDVI augmentà significativament durant l'estudi (de $762,1 \pm 234,3$ ml/m² a $833 \pm 215,5$ ml/m², $p = 0,04$).

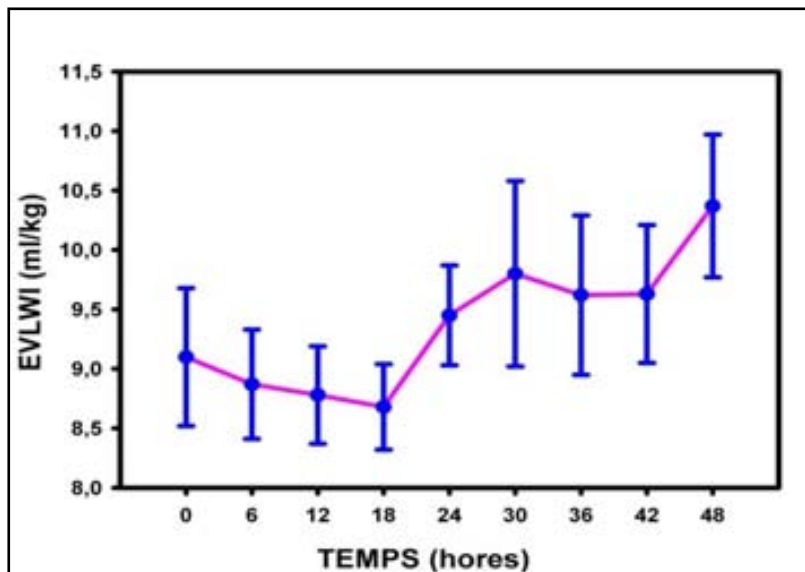
Figura 23. Evolució del GEDV als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.



GEDVI: volum global al final de la diàstole indexat.

Presentació de les dades amb: mitjana aritmètica i error estàndard de la mitja. Increment de GEDVI significatiu a les 48 hores (* $p < 0,05$).

Figura 24. Evolució de l'EVLW als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.

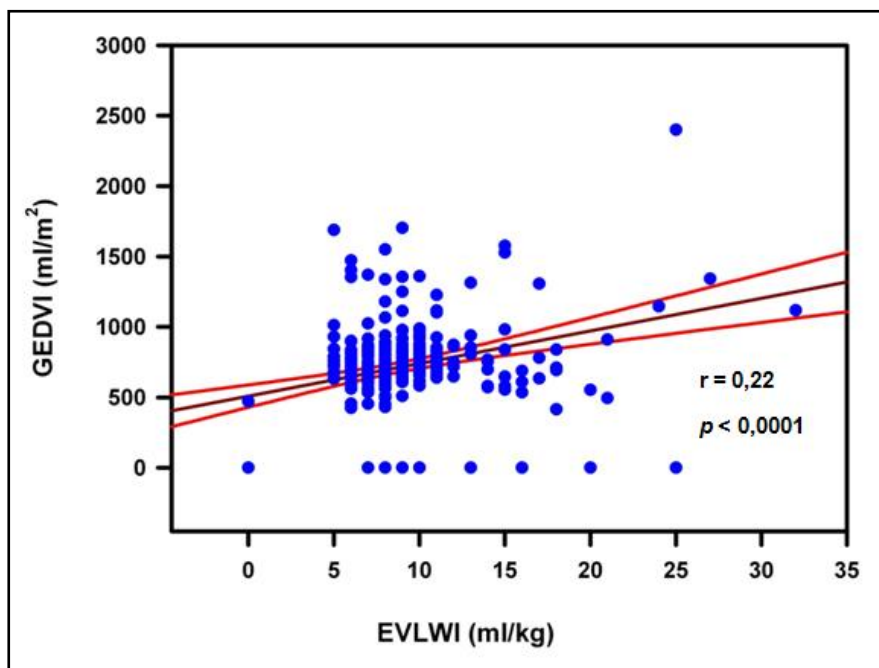


Presentació de les dades amb: mitjana aritmètica i error estàndard de la mitja.

EVLWI: aigua extravascular pulmonar indexada.

Quan s'estudià la relació entre aquests dos paràmetres, es trobà una correlació positiva, és a dir, a més precàrrega més aigua extravascular pulmonar ($r = 0,22$, $p < 0,0001$) durant les 48 hores (vegeu **Figura 25**).

Figura 25. Relació entre l'EVLW i el GEDV als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.



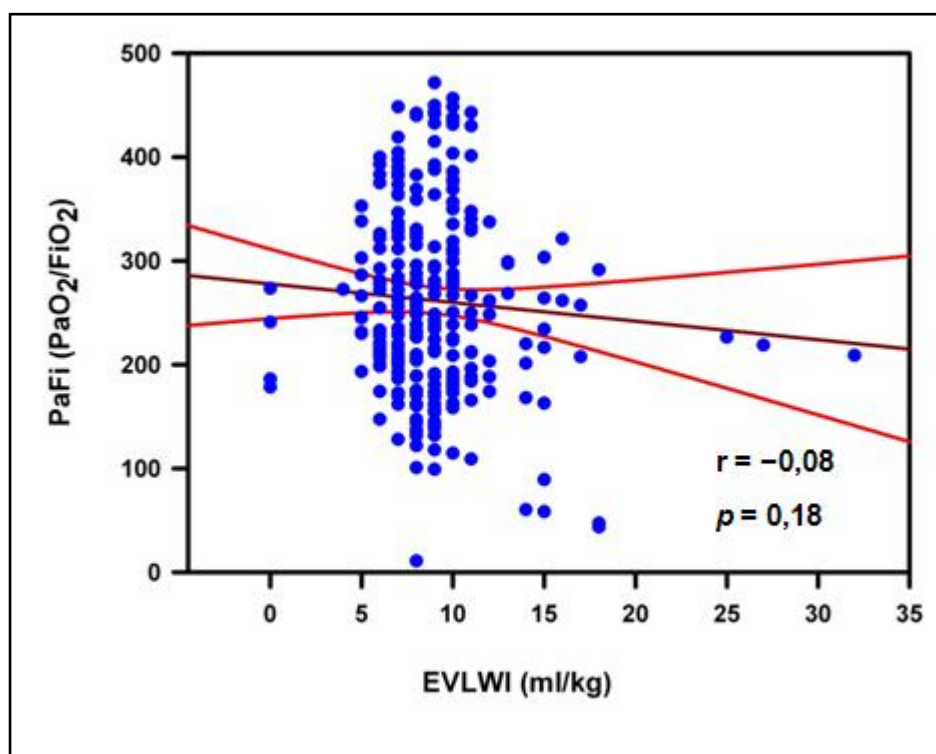
Presentació de les dades amb: línia de regressió i intervals de confiança del 95%.

EVLWI: aigua extravascular pulmonar indexada.
GEDVI: volum global al final de la diàstole indexat.

F.Relació entre l'EVLW i l'índex d'oxigenació pulmonar

En estudiar la relació entre l'EVLW i l'índex d'oxigenació pulmonar, vam trobar una relació estadísticament no significativa, tot i que els pacients amb valors més alts d'aigua extravascular pulmonar solien tenir pitjor índex d'oxigenació ($r = -0,08$, $p = 0,18$) (vegeu **Figura 26**).

Figura 26. Relació entre l'aigua extravascular pulmonar i l'índex d'oxigenació pulmonar dels pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.



Presentació de les dades amb: línia de regressió i intervals de confiança del 95%.

EVLWI: aigua extravascular pulmonar indexada; PaFi: P_aO_2/FiO_2 .

7.DISCUSIÓ

Al nostre estudi, els pacients sèptics guiats a través de paràmetres volumètrics (GEDV i EVLW) van rebre menys hores de ventilació mecànica postoperatòria i van presentar un balanç de fluids menor. També van presentar menys dies d'estada a la REA i una millora en la funció pulmonar respecte als pacients guiats amb paràmetres convencionals. Tanmateix, tot això no es va traduir en una millora de la supervivència d'aquests pacients.

La fluïdoteràpia conservadora ha demostrat tenir un millor pronòstic en pacients amb xoc sèptic i lesió pulmonar aguda (LPA) associada.⁷⁵ Al nostre estudi, tot i que la dosi total de furosemida era similar, els pacients del Grup d'intervenció van presentar menys entrada de fluids i més diüresi que el Grup control, cosa que va resultar en un balanç de fluids significativament menor (uns 800 ml menys a les 48 hores). El balanç de fluids observat en els nostres pacients (Grup d'intervenció: 1911 ± 1449 ml i Grup control: 2690 ± 1697 ml) és diferent del descrit en altres estudis en pacients amb xoc sèptic, on mostren balanços hídrics majors. Per exemple, a l'estudi VASST (*Vasopresin in Septic Shock Trial*), els autors descriuen un balanç el primer i segon dia d' $1,5-1,8$ i $2,5-2,8$ litres, respectivament.⁷³ Un altre estudi amb pacients amb LPA i xoc sèptic mostra un balanç de $2,4 \pm 1,5$ litres el primer dia d'ingrés a UCI.⁶⁵ Aquestes diferències es podrien explicar pel tipus de pacient: al nostre estudi eren tots pacients sèptics que provenien del quiròfan, on s'havia efectuat prèviament una reanimació agressiva amb fluids (d'aproximadament 2,5 litres). En canvi, els estudis mencionats recullen

tant pacients mèdics com quirúrgics i, encara que no ho detallin, probablement els pacients partien d'una hipovolèmia més elevada al moment de la inclusió a l'estudi i, per això van necessitar més líquids durant els primers dies.

Quant a la durada de la ventilació mecànica (VM), al nostre estudi els pacients del Grup d'intervenció van necessitar aproximadament quatre dies menys de connexió al respirador. Aquesta diferència pot semblar desproporcionada tenint en compte que la diferència de balanç de fluids existent entre els dos grups (uns 800 ml) no és clínicament tan significativa. Encara que el protocol de VM, de *weaning* respiratori i d'extubació fos el mateix en ambdós grups, aquesta gran diferència en dies de VM obliga a reflexionar sobre altres factors que poden haver influït en aquests resultats. El més important és que, en tractar-se d'un estudi de cohorts amb un Grup control històric, s'han de tenir en compte diferències en el tractament dels pacients en els diferents períodes. Un dels possibles factors diferencials seria la introducció, a partir del gener del 2010 —dins del programa de seguretat del pacient crític—, de les mesures de prevenció de la pneumònia associada a la ventilació mecànica (PAV), a la unitat on es realitzà l'estudi.⁸⁶ Entre aquestes mesures hi ha la valoració diària de la retirada de la sedació en pacients ventilats, que podria resultar en un despertar més precoç dels pacients després de períodes prolongats de sedació i, per tant, un *weaning* i una extubació més ràpida,⁸⁷ que podrien explicar en part la diferència entre el Grup d'intervenció (període 2010) i el Grup control (període 2008-2009).

La reducció de la durada de la VM es va traduir en una estada més curta a la REA, amb una diferència de quatre dies menys per al Grup d'intervenció (6 versos 10 dies, $p = 0,001$). Tenint en compte que els dos grups eren similars quant a gravetat de la malaltia i al grau de disfunció orgànica, sembla que la disminució de l'estada a la REA es pot atribuir a l'extubació més precoç del pacients en el Grup d'intervenció. En canvi, no vam trobar diferències en quant a la mortalitat hospitalària (26% en el Grup d'intervenció i 34% en el Grup control, $p = 0,48$). La mortalitat en el xoc sèptic oscil·la entre el 28 i el 50%,^{3,8} i depèn de factors com les comorbiditats prèvies, la precocitat en la ressucitació i el tractament antibiòtic apropiat. En el cas del xoc sèptic d'origen abdominal (obstrucció, perforació o isquèmia intestinal), sembla que l'alta càrrega bacteriana comportaria una mortalitat més elevada ($> 50\%$) que en pacients amb altres focus d'infecció amb menys càrrega bacteriana, com seria el cas de la sèpsia d'origen urinari o pulmonar.⁸⁸

La mortalitat en el xoc sèptic greu està íntimament relacionada amb el grau de disfunció orgànica, expressada a través de l'escala SOFA.²⁴ La puntuació de l'escala SOFA a l'ingrés, i sobretot la seva evolució posterior, representen factors pronòstics de mortalitat en aquests pacients i de resposta al tractament.⁸⁹ Ferreiras et al.²⁵ van demostrar que un increment en la puntuació SOFA en les primeres 48 hores d'estada a l'UCI predeia una taxa de mortalitat per sobre del 50%, independentment de la seva puntuació inicial.²⁵ Els nostres pacients presentaven un SOFA inicial de 9 ± 2 i 8 ± 3 al Grup d'intervenció i al Grup control respectivament, que va disminuir fins a 8 ± 3 i 7 ± 2 a les 48 hores.

➤ **Tractament guiat per objectius. Variables hemodinàmiques:
GEDV i EVLW**

Des de fa unes dècades s'intenta esbrinar quina és la millor manera de guiar el tractament hemodinàmic en el pacient crític, on el manteniment d'una adequada perfusió i aportació d'oxigen és primordial per a la protecció de la disfunció orgànica. Per tractament guiat per objectius s'entén l'ús d'una eina de monitorització per avaluar algun paràmetre de la funció cardíaca i, mitjançant un conjunt d'instruccions protocol·litzades, guiar l'administració de líquids o drogues vasoactives per optimitzar aquest paràmetre.^{90,91} El tractament guiat per objectius per augmentar el flux sanguini pot reduir les complicacions en el pacient crític; no obstant això, no hi ha acord sobre la millor manera d'assolir aquests objectius.

Els paràmetres volumètrics prediuen de manera més acurada l'estat de la volèmia i la resposta a fluids que els paràmetres de pressió.^{45,47,50} Dins els volumètrics, els dinàmics són els que presenten més valor predictiu de la resposta a fluids, però poden estar alterats per arítmies (patologia molt freqüent en pacients amb xoc sèptic) i depenen també del tipus de ventilació que rep el pacient (requereixen que el pacient estigui ventilat amb volums corrents de més de 8 ml/kg),^{47,50,51} cosa que és incompatible amb la ventilació protectora recomanada en el pacient sèptic greu.^{28,71,85} És per això que al nostre estudi ens vam decantar per la combinació de dos paràmetres volumètrics estàtics derivats de la termodilució transpulmonar. En primer lloc, el volum global al final de la diàstole (GEDV), que representa un subrogat de la

precàrrega⁴⁷ i permet estimar l'estat de la volèmia del pacient.⁴⁷⁻⁴⁹ En segon lloc, l'aigua extravascular pulmonar (EVLW), que ha demostrat ser un bon indicador del grau d'edema pulmonar en els pacients crítics.⁵⁶⁻⁵⁸ Aquests dos paràmetres s'han utilitzat prèviament per guiar el tractament per objectius en pacients amb xoc sèptic, i s'ha demostrat una disminució dels dies de VM i d'estada a l'UCI respecte a un protocol de tractament guiat amb paràmetres de pressió.⁴⁶ En un altre estudi més recent, però realitzat en pacients quirúrgics, on també s'empra el GEDV combinat amb l'índex cardíac (IC) i un paràmetre dinàmic (VVS), s'han obtingut millors resultats que utilitzant un protocol basat en paràmetres de pressió.⁹¹ La raó de no incloure l'IC en el nostre protocol de tractament guiat per objectius és que la majoria de pacients amb xoc sèptic greu tenen un cabal cardíac normal o alt. De fet, els valors inicials de l'IC a l'ingrés eren de $3,5 \pm 1,1$ l/min/m² i durant el període d'estudi es van mantenir per sobre de $3,2 \pm 0,95$ l/min/m².

Respecte als valors inicials de GEDV, els nostres pacients van presentar unes xifres més elevades ($762,1 \pm 234,3$ ml/m²) que les descrites en altres estudis realitzats en pacients amb xoc sèptic (648 ± 184 ml/m²),⁶⁴ ($673 \pm 167,91$ ml/m²).⁹² Com s'ha comentat anteriorment, tots els nostres pacients provenien del quiròfan on ja se'ls havia reanimat amb líquids i drogues vasoactives, mentre que els altres estudis inclouen també pacients mèdics. En canvi, els nivells inicials de l'EVLW eren més baixos en comparació amb altres estudis publicats en pacients amb xoc sèptic.^{46,64,80,92} Aquesta diferència, es podria explicar, perquè en la nostra experiència, el xoc sèptic d'origen abdominal en pacients quirúrgics

s'associa habitualment a una aparició més tardana de la SDRA en el post-operatori. A més, el fet que l'EVLW no variés significativament durant el període de l'estudi fa pensar que aquesta variable podria ser útil per prevenir l'edema pulmonar en els pacients que ingressen a la REA amb una funció pulmonar deteriorada.

Quant a l'evolució dels dos paràmetres durant el període d'estudi, el GEDV va augmentar significativament (de $762,1 \pm 234,3$ ml/m² a $833 \pm 215,5$ ml/m², $p = 0,04$); en canvi, l'EVLW no va variar de manera significativa (de $9,1 \pm 4,1$ ml/kg a $10,3 \pm 4,0$ ml/kg, $p = 0,31$). Cal esmentar que, a diferència d'altres treballs en pacients sèptics on s'ha demostrat una correlació entre l'EVLW i l'índex d'oxigenació pulmonar (PaFi),^{64,65} al nostre estudi aquesta relació no va arribar a ser significativa. No obstant això, els pacients que van presentar nivells més alts d'EVLW tendien a presentar pitjors índexs d'oxigenació pulmonar.

Incidint en la funció pulmonar dels pacients estudiats, cal remarcar que l'evolució de l'índex d'oxigenació pulmonar (PAFI) va ser millor en els pacients del Grup d'intervenció. Considerant la definició vigent al moment de l'estudi de la síndrome de destret respiratori agut (SDRA),⁶⁷ que classificava com a SDRA, quan la PaFi era menor de 200, i com a lesió pulmonar aguda (LPA), quan la PaFi era menor de 300, la incidència de SDRA a l'ingrés va ser similar en tots dos grups (33,3% al Grup d'intervenció i 35,7% al Grup control). A les 48 hores, tots dos grups van reduir el nombre de pacients amb criteris de SDRA (fins a un 23,8% i un 26,2%, respectivament). No obstant això, a les 48 hores, en els pacients del Grup control va augmentar la incidència de LPA (actualment, definit

com SDRA moderat),⁶⁸ concretament d'un 16,7% a un 50% ($p = 0,001$) i va disminuir el nombre de pacients sense SDRA ni LPA (de 47,6% a 23,8%, $p = 0,02$), a diferència dels pacients del Grup d'intervenció que no van patir aquest empitjorament de l'oxigenació pulmonar. És a dir, en els pacients del Grup d'intervenció guiats mitjançant paràmetres volumètrics hi va haver una milloria global en la funció pulmonar que també es va traduir en una menor duració de VM en els pacients amb SDRA (156 [114] hores versus 324 [354] hores, $p = 0,04$) i en els pacients amb LPA (96[196] hores versus 278 [303] hores, $p = 0,02$), respecte als pacients del Grup control.

➤ **Tipus de fluids. Cristal·loides i col·loides.**

El nostre estudi es va fer durant els anys 2009-2010. Les guies vigents en aquell moment eren les de la SSC del 2008,²⁸ que recomanaven tant l'ús de cristal·loides com de col·loides per a la reanimació del pacient amb xoc sèptic. Un dels canvis més importants en la revisió de les guies, publicada el 2012,²⁹ és que recomana evitar l'ús dels col·loides sintètics, com l'hidroxietil-midó (HES), i emprar preferentment cristal·loides. Aquesta recomanació es va basar en diversos estudis que demostraven que les solucions amb HES podien augmentar el risc d'insuficiència renal^{37-40,93} i, fins i tot, la mortalitat.^{37,93} De fet, el Comitè de Farmacovigilància de l'Agència Europea del Medicament, va recomanar l'octubre del 2013 la no-utilització dels HES en pacients sèptics.⁴³

Els nostres pacients van rebre tant cristal·loides com HES. Concretament, els pacients del Grup d'intervenció van rebre més quantitat d'HES (1508 ± 622 ml) que el Grup control (1079 ± 718 ml), $p = 0,03$. Per contra, el Grup control va rebre més cristal·loides (4175 ± 1677 ml) en comparació amb el Grup d'intervenció (3342 ± 909 ml), $p = 0,007$. Atès que el nostre protocol no diferenciava entre un o altre tipus de fluid i l'elecció entre administrar un cristal·loide o un col·loide es deixava a criteri del metge responsable, no podem descartar que les preferències de cada facultatiu hi tinguessin un paper, encara que una altra explicació plausible seria que molts dels pacients del Grup d'intervenció (40,5%) presentaven a l'ingrés un GEDVI inferior a 700 ml/m^2 i un EVLWI per sota de 10 ml/kg , el que indicava una necessitat de reanimació més agressiva amb fluids.

A pesar d'haver administrat més col·loides sintètics de tipus HES en els pacients del Grup d'intervenció, no vàrem trobar un empitjorament de la funció renal a les 48 hores d'estudi respecte als pacients del Grup control (creatinina a les 48 hores: $2,0 \pm 1,6$ mg/dl versos $1,9 \pm 1,8$ mg/dl respectivament, $p = 0,20$), ni un augment del nombre de pacients amb requeriment de teràpia de substitució renal respecte al Grup control (5 pacients al Grup d'intervenció versus 5 pacients en el Grup control, $p = 0,99$).

Finalment, cal destacar que els pacients del Grup d'intervenció van rebre més volum de plasma fresc congelat (PFC) que els del Grup control ($0,9 \pm 1,6$ unitats versos $0,3 \pm 0,7$ unitats, $p = 0,03$). Aquesta diferència

clínicament poc significativa, podria explicar-se per la presència d'un temps de protrombina (TP) discretament més llarg al Grup d'intervenció respecte del Grup control ($23,9 \pm 4,2$ segons versos $19,7 \pm 4,6$ segons respectivament, $p = 0,03$).

➤ **Limitacions i línies futures d'estudi.**

Tal i com s'ha comentat prèviament, una de les principals limitacions del nostre estudi és que es tracta d'un estudi no aleatoritzat. El fet de comparar una intervenció amb un Grup control històric pot introduir biaixos en el tipus de tractament. No obstant això, en el període d'estudi, tant el protocol de diagnòstic com de tractament de la sèpsia van ser els mateixos i els facultatius especialistes assignats a la REA tampoc van canviar. L'única decisió a criteri del metge va ser el tipus de fluid que administrava als pacients de l'estudi (cristal·loide versus col·loide), ja que no es tractava d'estudiar l'efecte d'un o altre tipus de fluid, sinó del balanç total de fluids sobre la ventilació mecànica. Un altre treball semblant al nostre, però en pacients de cirurgia cardíaca, ha fet servir el mateix disseny d'estudi.⁴⁸ Pensem que un estudi d'aquestes característiques és apropiat per estudiar l'eficàcia de guiar la fluïdoteràpia amb GEDV i EVLW abans de fer un estudi aleatoritzat. De fet, en els darrers anys s'han publicat altres estudis sobre això. Un de molt recent en pacients quirúrgics és l'estudi OPTIMISE,⁹⁴ on s'avalua l'efecte d'un algoritme de tractament hemodinàmic guiat pel dèbit cardíac en el postoperatori de cirurgia major abdominal. En aquest estudi, la intervenció s'associa amb menys

complicacions.⁹⁴ En general, quan s'aglutinen les dades de diversos estudis, les intervencions s'associen amb menys complicacions (31,5% contra 41,6%; RR: 0,77; IC 95% 0,71-0,83).⁹⁴ En tot cas, l'ús d'una monitorització que substitueixi la subjectivitat del criteri clínic sembla millorar els resultats en el pacient quirúrgic, i això podria ampliar-se al pacient crític en general.

La segona limitació del nostre estudi és el tipus de variables hemodinàmiques escollides per al tractament guiat per objectius. Com s'ha comentat anteriorment, la predicció de resposta a fluids és més elevada en les variables dinàmiques, com la VVS o la VPP (sensibilitat de 0,84 i 0,94, respectivament), en comparació amb les estàtiques, com el GEDV (0,56).⁴⁷ Els pacients amb xoc sèptic presenten sovint alteracions del ritme cardíac i reben ventilació protectora amb baixos volums corrents i pressió plateau < 30 cmH₂O, fet que limita l'ús de les variables dinàmiques per estimar la resposta a fluids.^{47,51} Respecte a l'índex cardíac, vam assumir que els nostres pacients estaven hiperdinàmics amb índexs cardíacs elevats degut a la sèpsia i que introduir un tercer paràmetre dificultaria l'aplicació de l'algoritme de tractament.

La tercera limitació fa referència al període d'estudi, que només incloïa els dos primers dies d'ingrés a la REA. Som conscients de la importància de la fluïdoteràpia en tot el procés del pacient sèptic, però atès que és durant les primeres 48 hores de l'ingrés a unitat de crítics quan es descriu una administració més elevada de fluids^{65,73} vam centrar l'estudi en aquest període, tot i que després els pacients van continuar

amb el tractament guiat per objectius. Probablement, el fet de registrar el balanç en els dies següents o fins i tot durant tota l'estada a la REA hauria aportat una visió més àmplia als nostres resultats.

A l'últim, cal esmentar que l'estada a la REA dels pacients amb xoc sèptic es pot alterar per altres factors a més de la discontinuació de la ventilació mecànica. Factors com la presència de deliri o agitació, infeccions de les ferides o sèpsia d'origen no respiratori poden haver augmentat l'estada.

En resum, creiem que aquest estudi posa en evidència la importància de la monitorització de la volèmia i de la fluïdoteràpia en la segona fase del xoc sèptic, la qual es coneix amb el nom de sèpsia reanimada.⁸² En aquesta fase, diversos estudis han demostrat que una fluïdoteràpia conservadora pot millorar el pronòstic d'aquests pacients.⁷³⁻⁷⁵ La forma de monitoritzar l'hemodinàmica i l'administració de fluids ha anat variant durant aquest temps, però actualment podem deduir que l'ús d'una monitorització que substitueixi la subjectivitat del criteri clínic i l'adherència a un protocol sembla millorar els resultats. En la nostra opinió, seria útil i d'interès clínic per a aquest tipus de pacients fer estudis aleatoritzats comparant la fluïdoteràpia guiada per objectius hemodinàmics amb tractament convencional.

8.CONCLUSIONS

- 1- En els primers dos dies del postoperatori de pacients amb xoc sèptic abdominal, el fet de guiar la fluïdoteràpia amb dos paràmetres hemodinàmics volumètrics, el volum global al final de la diàstole (GEDV) i el volum d'aigua extravascular pulmonar (EVLW), permet disminuir els dies de ventilació mecànica, el balanç total de líquids, i els dies d'estada a la unitat de crítics.

- 2- La funció pulmonar, avaluada mitjançant índex d'oxigenació, va evolucionar millor en el grup en què la fluïdoteràpia va ser guiada per paràmetres volumètrics que en el Grup control, durant els dos primers dies d'ingrés a crítics, cosa que va permetre una extubació més precoç dels pacients.

- 3- En pacients amb xoc sèptic abdominal en fase reanimada, hem observat una correlació positiva entre el volum global al final de la diàstole (GEDV) i el volum d'aigua extravascular pulmonar (EVLW). Això indicaria que quan augmenta la volèmia o la precàrrega, augmenta l'edema pulmonar.

- 4- En els pacients estudiats, no hem pogut demostrar una correlació entre el volum d'aigua extravascular pulmonar (EVLW) i l'índex d'oxigenació pulmonar (PaFi).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138-50.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
3. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-6.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
5. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580-8.
6. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):589-96.
7. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003;31(9):2332-8.
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9.
9. Iñigo J, Sendra JM, Díaz R, Bouza C, Sarría-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2006;30(5):197-203.
10. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-303.
11. Quickstats: From the National Center for Health Statistics percentage of hospitalizations ending in death, by selected first-listed diagnoses. National Hospital Discharge Survey, United States, 2000 and 2010. *JAMA*. 2013;309(1):26.

12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-8.
13. Sriskandan S, Altmann DM. The immunology of sepsis. *J Pathol.* 2008;214(2):211-23.
14. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-91.
15. Wang TS, Deng JC. Molecular and cellular aspects of sepsis-induced immunosuppression. *J Mol Med (Berl).* 2008;86(5):495-506.
16. Cunneen J, Cartwright M. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory response with treatment. *AACN Clin Issues.* 2004;15(1):18-44.
17. Ashare A, Powers LS, Butler NS, Doerschug KC, Monick MM, Hunninghake GW. Anti-inflammatory response is associated with mortality and severity of infection in sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288(4):L633-40.
18. Papathanassoglou EDE, Giannakopoulou MD, Bozas E. Genomic variations and susceptibility to sepsis. *AACN Adv Crit Care.* 2006;17(4):394-422.
19. Menges T, Hermans PW, Little SG, Langefeld T, Böning O, Engel J, et al. Plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism and prognosis of severely injured patients. *Lancet.* 2001;357(9262):1096-7.
20. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):677-702, vii.
21. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6(6):500-8.
22. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
23. Vincent JL. The International Sepsis Forum's frontiers in sepsis: High cardiac output should be maintained in severe sepsis. *Crit Care.* 2003;7(4):276-8.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.

25. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
26. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858-73.
28. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 2008;34(1):17-60.
29. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
30. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest*. 2006;129(1):174-81.
31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
32. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1928-48.
33. Upadya A, Tilluckdharry L, Muralidharan V, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Fluid balance and weaning outcomes. *Intensive Care Med*. 2005;31(12):1643-7.
34. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness--time to reappraise the basics. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2543-4.
35. Mitra S, Khandelwal P. Are all colloids same? How to select the right colloid?. *Indian J Anaesth*. 2009;53(5):592-607.
36. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
37. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-34.

38. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
39. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med.* 2012;40(9):2543-51.
40. Canet J, Sabaté S, Mazo V. Effects of intraoperative colloid administration on outcome in a population-based general surgical cohort: a propensity score analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(8):891-905.
41. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD000567.
42. HES_13-06_summary_of_PRAC_recommendations - WC500144446.pdf[Internet].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf
43. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations - WC500153119.pdf [Internet]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Position_provided_by_CMDh/WC500153119.pdf
44. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39(2):386-91.
45. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1774-81.
46. Trof RJ, Beishuizen A, Cornet AD, de Wit RJ, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Volume-limited versus pressure-limited hemodynamic management in septic and nonseptic shock. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1177-85.
47. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1.
48. Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):96-103.

49. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(4):384-92.
50. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642-7.
51. Perel A, Habicher M, Sander M. Bench-to-bedside review: functional hemodynamics during surgery - should it be used for all high-risk cases?. *Crit Care*. 2013;17(1):203.
52. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rödíg G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15(5):584-8.
53. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1998;13(5):533-539;.
54. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth Analg*. 2002;95(4):835-843, table of contents.
55. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003;124(5):1900-8.
56. Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1186-92.
57. Khan S, Trof RJ, Groeneveld ABJ. Transpulmonary dilution-derived extravascular lung water as a measure of lung edema. *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(3):303-7.
58. Aman J, Groeneveld ABJ, van Nieuw Amerongen GP. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):793-9.
59. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2004;32(7):1550-4.
60. Fernández-Mondéjar E, Guerrero-López F, Colmenero M. How important is the measurement of extravascular lung water? *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(1):79-83.

61. Tagami T, Kushimoto S, Yamamoto Y, Atsumi T, Tosa R, Matsuda K, et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. *Crit Care*. 2010;14(5):R162.
62. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):180-7.
63. Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med*. 1999;25(2):216-9.
64. Martin GS, Eaton S, Mealer M, Moss M. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2005;9(2):R74-82.
65. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1647-53.
66. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM. Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival. *Crit Care Med*. 2008;36(1):69-73.
67. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
68. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
69. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Intern Med*. 2009;48(9):621-30.
70. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37(12):1932-41.
71. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
72. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.

73. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
74. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest.* 2000;117(6):1749-54.
75. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest.* 2009;136(1):102-9.
76. Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, Bartlett RH. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med.* 2009;24(1):35-46.
77. Scillia P, Delcroix M, Lejeune P, Mélot C, Struyven J, Naeije R, et al. Hydrostatic pulmonary edema: evaluation with thin-section CT in dogs. *Radiology.* 1999;211(1):161-8.
78. Sakka SG. Extravascular lung water in ARDS patients. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(3):274-84.
79. Chung FT, Lin SM, Lin SY, Lin HC. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir Med.* 2008;102(7):956-61.
80. Szakmany T, Heigl P, Molnar Z. Correlation between extravascular lung water and oxygenation in ALI/ARDS patients in septic shock: possible role in the development of atelectasis?. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32(2):196-201.
81. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002;122(6):2080-6.
82. Durairaj L, Schmidt GA. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. *Chest.* 2008;133(1):252-63.
83. Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, et al. Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med.* 2002;28(6):712-8.
84. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974;2(5920):656-9.
85. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress

- syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
86. Coffin SE, Klompas M, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29 Suppl 1:S31-40.
 87. Blackwood B, Alderdice F, Burns KE, Cardwell CR, Lavery G, O'Halloran P. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(5):CD006904.
 88. Ebell MH, Jang W, Shen Y, Geocadin RG, Get With the Guidelines–Resuscitation Investigators. Development and validation of the Good Outcome Following Attempted Resuscitation (GO-FAR) score to predict neurologically intact survival after in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *JAMA Intern Med*. 2013;173(20):1872-8.
 89. Arts DGT, de Keizer NF, Vroom MB, de Jonge E. Reliability and accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring. *Crit Care Med*. 2005;33(9):1988-93.
 90. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*. 2005;9(6):R687-93.
 91. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, Gruetzmacher J, Rafflenbeul E, Roehrer K, et al. Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;119(4):824-36.
 92. Pino-Sánchez F, Lara-Rosales R, Guerrero-López F, Chamorro-Marín V, Navarrete-Navarro P, Carazo-de la Fuente E, et al. Influence of extravascular lung water determination in fluid and vasoactive therapy. *J Trauma*. 2009;67(6):1220-4.
 93. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(7):678-88.
 94. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014;311(21):2181-90.

ÍNDIX TAULES

Taula 1. Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment).

Taula 2. Reanimació inicial dels pacients amb sèpsia greu a la guia SSC 2008 i 2012.

Taula 3. Valors normals dels paràmetres obtinguts pel sistema PICCO®.

Taula 4. Criteris d'inclusió.

Taula 5. Criteris d'exclusió.

Taula 6. Escala de Ramsay.

Taula 7. Combinació de FiO₂ i PEEP permeses.

Taula 8. Entrades i sortides de fluid de cada pacient per al càlcul del balanç de líquid.

Taula 9. Característiques demogràfiques, grau de severitat i disfunció orgànica al inici de l'estudi en els dos grups.

Taula 10. Dades clíniques dels pacients dels dos grups al inici de l'estudi.

Taula 11. Fluids administrats durant les 48 hores de l'estudi i eficàcia de guiar la fluïdoteràpia amb el sistema PICCO®.

Taula 12. Distribució dels pacients dels dos grups d'estudi segons la funció pulmonar.

ÍNDIX FIGURES:

Figura 1. Evolució de la mortalitat (%) segons patologies en el 2000 i el 2010 als Estats Units.

Figura 2. Fases d'evolució del malalt infectat.

Figura 3. Mecanisme patogènic del xoc sèptic.

Figura 4. Necrosi tissular en la CID.

Figura 5. Relació entre l'aportació i la demanda d'oxigen en el pacient sèptic.

Figura 6. Teràpia precoç guiada per objectius.

Figura 7. Els paquets de mesures o *bundles* de la SSC 2008.

Figura 8. Paquets de mesures o *bundles* del SSC 2012.

Figura 9. Catèter de pressió venosa central.

Figura 10. Corba de Termodilució i equació de Steward-Hamilton.

Figura 11. Anàlisi avançat de la corba de termodilució. Representació del MTt i del DSt.

Figura 12. Corba de Frank Starling relacionant la precàrrega, el cabal cardíac i l'evolució de l'EVLW en el pacient sèptic.

Figura 13. Radiografia de tòrax amb infiltrats pulmonars bilaterals difusos en pacient amb sèpsia greu.

Figura 14. Protocol de tractament guiat per objectius a l'ingrés a REA.

Figura 15. Catèter 7-French trilumen venós central amb termistor i catèter arterial Pulsioath®.

Figura 16. Sistema PICCO® i monitor PICCO₂.

Figura 17. Monitoratge amb sistema PICCO® a peu de llit dels pacients del Grup d'intervenció.

Figura 18. Calibracions per termodilució transpulmonar.

Figura 19. Protocol del Grup d'intervenció.

Figura 20. Evolució del SOFA en els dos grups de pacients durant l'estudi.

Figura 21. Evolució del lactat en els dos grups de pacients durant l'estudi.

Figura 22. Durada de la ventilació mecànica, segons la distribució dels pacients en SDRA o LPA en els dos grups d'estudi.

Figura 23. Evolució del GEDV als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.

Figura 24. Evolució de l'EVLW als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.

Figura 25. Relació entre l'EVLW i el GEDV als pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.

Figura 26. Relació entre l'aigua extravascular pulmonar i l'índex d'oxigenació pulmonar dels pacients del Grup d'intervenció durant l'estudi.

ANNEX 1. Nivells d'evidència i graus de recomanació.


Nivells d'evidència:

- 1: Assajos aleatoritzats d'una gran grandària amb resultats conclouents (risc baix de falsos positius i de falsos negatius).
- 2: Assajos aleatoritzats de grandària petita amb resultats incerts (risc moderat o alt de falsos positius o falsos negatius).
- 3: Estudis no aleatoritzats amb controls concurrents.
- 4: Estudis no aleatoritzats amb controls històrics, i opinió d'experts.
- 5: Series de casos, estudis no controlats, i opinió d'experts

Graus de recomanació:


- A: Basada en al menys dos estudis de nivell I
 - B: Basada en només un estudi de nivell I
 - C: Basada en estudis de nivell II
 - D: Basada en estudis de nivell III
 - E: Basada en estudis de nivell IV o V
-

ANNEX 2. Formulari de recollida de dades del Grup d'intervenció.



Vall d'Hebron
Hospital

Formulari de Recollida- Grup intervenció



UAB
Universitat Autònoma de Barcelona

Dia ingrès URPQ:
Dia d'alta URPQ:
Ventilació mecànica (h):
Outcome:

EDAT:
SEXE:
Nº Pacient:
Indicació Cirurgia:
TSR durant ingrès:

	Ingrès	6h	12h	18h	24h	30h	36h	42h	48h
Variables Hemodinàmiques									
FC									
PAM									
PVC									
IC									
GEDVI									
EVLWI									
RVSI									
NAD									
Dobuta.									
Variables d'oxigenació									
FIO ₂									
PaO ₂									
SvcO ₂									
PEEP									
Variables de fluids									
Cristal.									
Col·loid.									
CH									
PPC									
Plaquet.									
Diuresis									
Balanç									
Furo.									
Variables de Sepsis i analítics									
SOFA									
APACHEII									
Hb									
Bb									
Plaq									
T.Proto.									
Creat									
Lactat									