

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

“MARCADORES DE ESTABILIDAD HEMODINAMICA
EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO “

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A

DR. GIL MARCELINO VASQUEZ BARAHONA

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSE ANTONIO FONSECA LAZCANO

MÉXICO, D. F.

JULIO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

México Distrito Federal

Dr. Guillermo Domínguez Cherit

Profesor titular de Curso

Departamento de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

México Distrito Federal

Dr. José Antonio Fonseca Lazcano

Asesor de tesis
Subdivisión de Medicina Crítica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

México Distrito Federal

Dr. Eduardo Rivero Sigarroa

Alumno de Curso
Especialidad de Medicina del Paciente

en Estado Crítico

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

México Distrito Federal

AGRADECIMIENTO

Expreso mi máximo agradecimiento a mi familia, mis maestros y especialmente al Dr. José Antonio Fonseca Lazcano, compañero, gran amigo y maestro así como asesor de este trabajo.

1. INTRODUCCION

En la última década, los estudios han mostrado que la incidencia de la sepsis ha incrementado en la población general afectando a millones de individuos alrededor del mundo asociándose a una elevada tasa de mortalidad hospitalaria. Uno de los primeros estudios que llevó a cabo el North American Centers for Disease Control en 1990 reportó un incremento en la incidencia de la sepsis de 73.6 en 100,000 pacientes en 1979 a 175.9 en 100,000 pacientes en 1989. En Estados Unidos de América de 1979 al año 2000 el incremento anual en la incidencia fue de 82.7 casos por 100,000 habitantes a 240.4 casos por cada 100,000 habitantes . El estudio European Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (2) reportó que 25% de los pacientes admitidos en las unidades de cuidados intensivos tuvieron sepsis, con mortalidad del 54% en aquellos enfermos con choque séptico(29. En México este problema de salud ha sido también significativo por su impacto en la población y en los costos. La mortalidad asociada a sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a la infección) y choque séptico (sepsis grave acompañada a hipotensión que no revierte con la resucitación con líquidos) es alta . Al igual que en el síndrome coronario agudo y en evento vascular cerebral, el instaurar la terapia apropiada en las horas iniciales después del desarrollo del síndrome es determinante en cuanto a los resultados.

En el 2004 , un grupo internacional de expertos en el diagnóstico y manejo de la infección y la sepsis, representando a 11 organizaciones , publicaron la primera guía internacional con una serie de recomendaciones respecto al manejo del paciente con sepsis grave y choque séptico. (3) y más recientemente se publicó una adaptación en el 2008 involucrando a 18 organizaciones sobre los lineamientos de manejo. (4)

El conjunto de anormalidades que caracterizan a la sepsis grave y al choque séptico incluyen disfunción circulatoria con depleción de volumen intravascular, vasodilatación periférica, depresión miocárdica y daño difuso microcapilar con la consecuente hipoperfusión y falla multiorgánica. Todo esto como resultado de una respuesta inflamatoria exacerbada. La patogénesis involucra varios factores que interactúan en una larga cadena de eventos desde el reconocimiento del agente patógeno hasta la respuesta inflamatoria sistémica. Todo esto deriva en un desequilibrio en el balance entre el aporte y la demanda tisular de oxígeno llevando a hipoperfusión global. El objetivo de la reanimación en las primeras horas es optimizar el aporte tisular de oxígeno (precarga, postcarga, contenido arterial de oxígeno, contractilidad cardíaca); es imprescindible para ello conocer de forma adecuada los componentes de la cinética de oxigenación global que no es mas que la relación entre los determinantes de oxigenación obtenidos como colección distal a todos los órganos y la efectividad de la perfusión sistémica. La adecuada perfusión regional es evaluada durante la práctica clínica a través de marcadores de función orgánica , sin embargo, ninguno de estos parámetros han sido validados de manera individual como indicador de la

resucitación inicial entre los que se incluyen anomalías en la coagulación (coagulación intravascular diseminada), alteración en la función renal caracterizada por incremento en los niveles séricos de nitrógeno ureico en sangre y creatinina, disfunción del sistema nervioso central manifestada por alteraciones en el estado de conciencia, anomalías en la función del parénquima hepático que se expresa en incremento de transaminasas o bilirrubina y alteración de la perfusión del tubo digestivo que se traduce en íleo y mala absorción intestinal.

A través de los años, las variables que se han considerado para guiar el tratamiento en la reanimación del paciente séptico en las primeras 6 horas así como en el manejo de soporte incluye: presión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central y saturación arterial de oxígeno. Por otra parte, la demanda de oxígeno y las necesidades metabólicas del paciente séptico se modifican en función del tiempo por lo que otros marcadores de perfusión que se han estudiado son: gasto urinario, lactato sérico, exceso de base, niveles tisulares de dióxido de carbono, saturación venosa mixta, gradiente arteriovenoso de dióxido de carbono, entre otros. Cada uno de ellos han sido estudiados, y los resultados obtenidos por diversos autores acerca de su sensibilidad y especificidad han sido diferentes. Sin embargo, su utilidad radica no solo en la valoración individual sino en la asociación de cada uno de los medidores para establecer el diagnóstico y el lineamiento de las conductas terapéuticas.

MARCO TEORICO

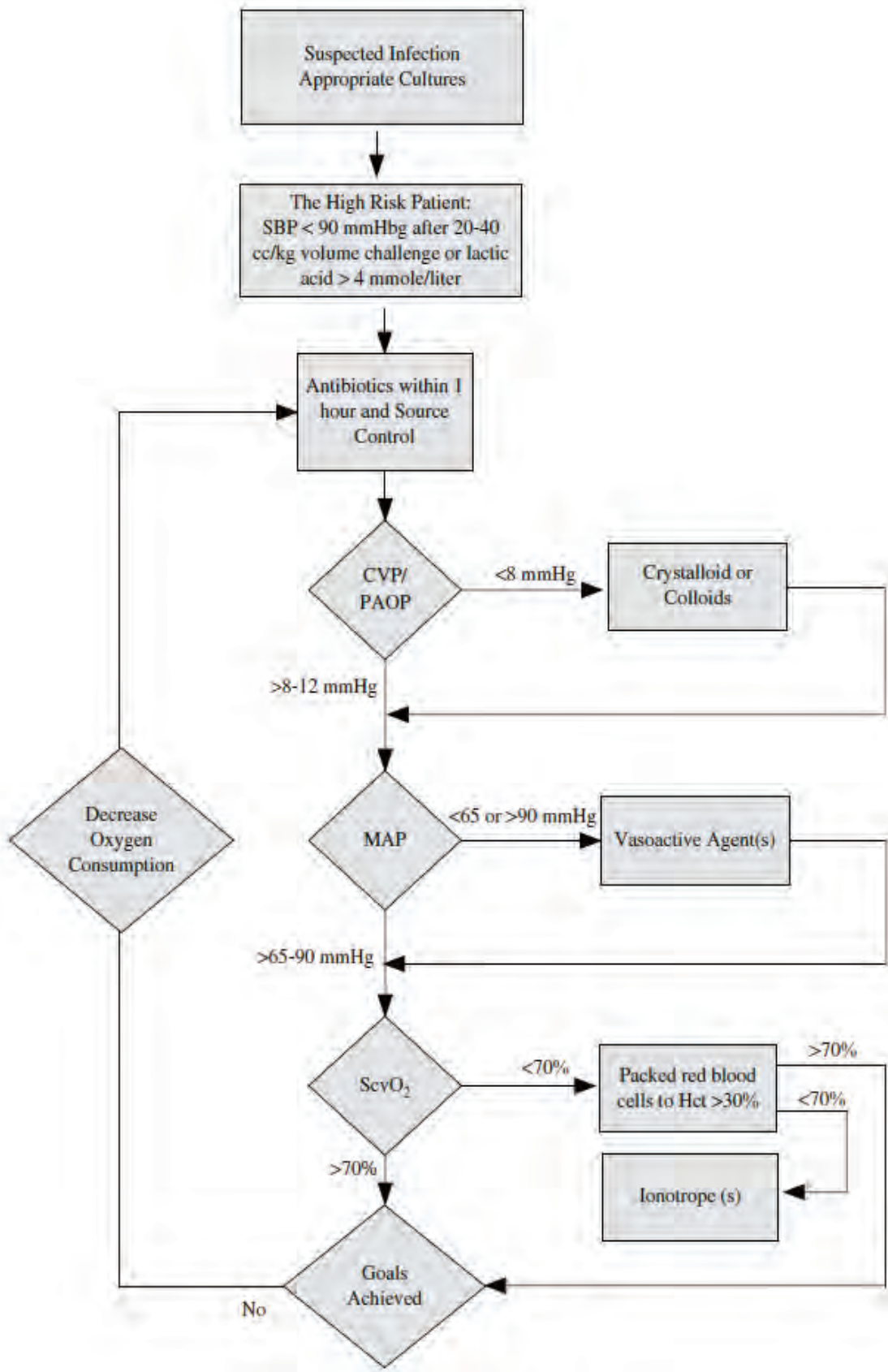
La falla en la perfusión tisular constituye un espectro de expresiones clínicas y bioquímicas que reflejan el intento del organismo por preservar las funciones vitales. Es por ello que la meta inicial en este escenario tiene como objetivo primordial revertir la hipoxia tisular y la progresión a la falla orgánica múltiple que representa la complicación máxima en el momento en que se presenta la disfunción mitocondrial inducida por sepsis (5). A causa de la lesión a nivel microvascular disminuye el aporte de oxígeno, como consecuencia del desarrollo de diferentes mecanismos de insuficiencia cardiovascular como la disminución de la precarga, disfunción vasorreguladora, depresión miocárdica e incremento de la demanda metabólica, (6)

Inicialmente, el choque séptico se caracteriza por una fase hiperdinámica que puede cursar de manera concomitante con una disminución en la precarga por disfunción ventricular izquierda e hipovolemia (7). Posterior a la reanimación con líquidos y una vez normalizado la presión de pulso, sobrevienen mecanismos compensatorios de dilatación ventricular y taquicardia que permiten la transición al estado hiperdinámico y de alto gasto. Posteriormente, en un estado de gasto normal o alto, puede coexistir la hipoperfusión. De forma adicional, se puede observar una fase de depresión miocárdica que refleja un estado hipodinámico o de bajo gasto y finalmente, la respuesta inflamatoria puede estar asociada con un incremento en la demanda metabólica que se manifiesta por una elevación del consumo de oxígeno corporal, principalmente a nivel esplácnico. En la fase final

se observa un deterioro en el aporte de oxígeno, paralelamente con el consumo manifestándose por una saturación venosa normal o alta y acidosis láctica (8).

MONITOREO HEMODINAMICO

Considerando que el desarrollo de hipoperfusión puede variar a nivel de diferentes organos, los índices de perfusión regional usualmente correlacionan con los índices de perfusión global y ambos pueden ser utilizados de manera conjunta para monitorizar los efectos del tratamiento.. Desde hace nueve años se ha adoptado como guía de tratamiento los algoritmos basados en el esquema propuesto por Rivers y colaboradores (9) bajo la premisa de que con el seguimiento de estos, se logra disminuir la incidencia de falla orgánica múltiple y incrementa la supervivencia en los pacientes con sepsis grave y choque séptico. Dichas metas se incluyen presión arterial, frecuencia cardíaca, presión venosa central y saturación arterial de oxígeno.



Suspected Infection
Appropriate Cultures

The High Risk Patient:
SBP < 90 mmHg after 20-40
cc/kg volume challenge or lactic
acid > 4 mmole/liter

Antibiotics within 1
hour and Source
Control

CVP/
PAOP

< 8 mmHg

Crystalloid or
Colloids

> 8-12 mmHg

MAP

< 65 or > 90 mmHg

Vasoactive Agent(s)

> 65-90 mmHg

ScvO₂

< 70%

Packed red blood
cells to Hct > 30%

> 70%

> 70%

Inotrope (s)

< 70%

Goals
Achieved

No

Decrease
Oxygen
Consumption

MARCADORES DE MONITOREO HEMODINAMICO

SATURACION VENOSA MIXTA

La saturación venosa mixta es un sistema de monitoreo que requiere la colocación de un catéter de flotación en la arteria pulmonar. Este parámetro es dependiente del gasto cardíaco, la demanda de oxígeno, hemoglobina y saturación arterial de oxígeno. Los estudios han demostrado que la tendencia al incremento del consumo de oxígeno así como la extracción durante la fase inicial de la circulación hipo o normodinámica. Posteriormente, cuando se encuentra en un estado hiperdinámico el gasto cardíaco y el aporte global de oxígeno se han incrementado de manera proporcional el consumo entre el 50-80% de los valores normales(10). Cabe señalar que una saturación venosa mixta puede encontrarse incrementada en un estado de hipoxia tisular y no aportarnos información de las reservas de oxígeno o de una adecuada oxigenación a nivel individual desde el punto de vista orgánico. La saturación venosa mixta proporciona información sobre la extracción de oxígeno antes del retorno venoso, luego entonces, los cambios en la saturación arterial de oxígeno, el gasto cardíaco o los niveles de hemoglobina son elementos que en condiciones patológicas pueden dar origen a potenciales variaciones. La hipoxia tisular incrementa la tasa de extracción y el consumo de oxígeno disminuyendo el valor basal promedio de la saturación venosa mixta. No obstante, se dice que hasta un 50% de los pacientes que se

encuentran en una fase de reanimación hemodinámica pueden mostrar evidencia de hipoxia tisular global con normalización de los signos vitales y una adecuada presión venosa central pero un incremento considerable de los niveles séricos de lactato y disminución de la saturación venosa mixta (11). Los valores normales de la saturación venosa mixta varían entre 65 a 75% y la saturación venosa central monitorizada a través de la vena cava superior o de la vena cava inferior es generalmente 5 a 7% mayor de la saturación medida a nivel de la arteria pulmonar en pacientes críticos (12-13). Esta correlación mostrada entre la saturación venosa central y la saturación venosa mixta in vitro e in vivo ha sido demostrada tanto en pacientes críticos como en modelos animales (13).

LACTATO

Cuando el aporte de oxígeno es insuficiente para satisfacer la demanda, el paso siguiente se limita a la glicólisis anaeróbica, desde glucosa a lactato lo cual constituye como un mecanismo de emergencia que trata de compensar el déficit de aporte energético. El lactato sanguíneo es un marcador de hipoperfusión aguda y es un producto terminal del metabolismo anaeróbico de la glucosa el cual se obtiene por reducción del ácido pirúvico en una reacción catalizada por la enzima deshidrogenasa láctica donde interviene como coenzima la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que pasa de su forma reducida a la forma oxidada. En condiciones normales, los niveles séricos alcanzan las 2 mEq/L o menos, durante el ejercicio se puede elevar hasta 4 mEq/L. La mayor parte del lactato se elimina

de forma muy eficaz por el hígado y se utiliza en la gluconeogénesis o para la obtención de energía. Entre las causas no hemodinámicas se encuentran: el uso de biguanidas en pacientes diabéticos (fenformin, etc.), el uso de fármacos como la adrenalina y el nitroprusiato, las convulsiones epilépticas, el infarto intestinal o en general, pacientes con hipomotilidad intestinal, intestino corto, déficit de tiamina, las hepatopatías en general, las sobredosis de etanol, metanol, salicilatos, y etilenglicol. (14) Se ha descrito la concentración sérica de lactato como un predictor de mortalidad y un biomarcador que evalúa la respuesta clínica a la reanimación. La explicación radica en que en el estado de choque, hay un aporte bajo de oxígeno lo que interfiere con la respiración mitocondrial. Al bloquearse la respiración mitocondrial, la fuente primaria de energía celular, el piruvato, es llevado de la vía metabólica aeróbica a la anaeróbica con la conversión a lactato por la lactato deshidrogenasa. Si la vía aeróbica no se restablece se produce isquemia y por ende muerte celular. (15) En choque séptico con requerimiento de vasopresores, hay un incremento de los niveles séricos de lactato, relacionado con una importante hipoxia tisular (16) El reconocimiento oportuno de un estado de hiperlactatemia para establecer los objetivos en la reanimación temprana y optimizar los resultados pronósticos del paciente con choque séptico e hiperlactatemia. (17).

DEFICIT DE BASE

Dentro de los signos de perfusión tisular inadecuada está la acidosis metabólica. Esta ha sido usada como una medida indirecta de acidosis láctica. Es de fácil identificación por lo cual puede ser tomada en cuenta como un objetivo final de la

reanimación. Aunque no hay estudios prospectivos en humanos, sí hay estudios retrospectivos en humanos y prospectivos en animales que demuestran que el déficit de base se correlaciona con la mortalidad, DOM y respuesta a la reanimación. El paciente que logra restablecer el equilibrio entre la entrega y el consumo de oxígeno, evaluado por la medición local de perfusión, tiene mayor oportunidad de supervivir que un paciente que no logre estas metas. El déficit de bases como prueba aislada de hipoperfusión es muy útil (18). De esta forma el este marcador traduce clínicamente la presencia de acidosis metabólica persistente en los casos de choque, por lo cual es un mejor indicador que la simple determinación del pH. Además, se ha relacionado directamente con una alteración en la utilización del oxígeno y un mayor riesgo de falla orgánica y mortalidad (19), sin embargo, su abordaje como marcador único de perfusión carece de utilidad ante otras herramientas diagnósticas que son prioritarias dentro del soporte hemodinámico.

TONOMETRIA INTRAGASTRICA

La tonometria intragástrica permite medir en forma indirecta y apenas invasiva el pH intramucoso (pHi) estomacal, dando resultados muy cercanos a los obtenidos en mediciones directas con microelectrodos . La estimación de la hipoxia tisular mediante tonometría ha ganado interés clínico en las dos últimas décadas. En estos últimos años, han aparecido en la literatura médica múltiples estudios basados en la medición de la pCO₂ intragástrica mediante una sonda nasogástrica para evaluar su relación con los estados de isquemia intestinal, traslocación

bacteriana, como predictor de la morbimortalidad y como índice de resucitación en pacientes críticos. En adultos el pHi es un criterio útil al pronóstico de pacientes en choque y sepsis, y en la predicción de falla orgánica múltiple (20). En la mayoría de los trabajos realizados en adultos se ha demostrado una correlación directa entre pHi y mortalidad, sin existir una relación con las variables hemodinámicas determinadas mediante catéter de arteria pulmonar. (21)(22)(23). Podemos decir que la acidosis intramucosa puede no ser explicada por un estado de hipoperfusión, sugiriendo un efecto primario citotóxico del óxido nítrico y/o un efecto aumentado del sistema contracorriente que provoca el insulto hipóxico en la punta del villi. Por otro lado, es primordial mantener el flujo esplácnico para evitar el efecto lesivo producido por una disminución de la D_{O_2} y por la respuesta inflamatoria e hipermetabólica secundaria a la sepsis. (24)

PRESION VENOSA CENTRAL

La presión venosa central (PVC) se corresponde con la presión sanguínea a nivel de la aurícula derecha y la vena cava, estando determinada por el volumen de sangre, volemia, estado de la bomba muscular cardíaca y el tono muscular. Los valores normales son de 0 a 5 cm de H₂O en aurícula derecha y de 6 a 12 cm de H₂O en vena cava. Unos valores por debajo de lo normal podrían indicar un descenso de la volemia y la necesidad de administrar líquidos; mientras que unos valores por encima de lo normal nos indicaría un aumento de la volemia. Las modalidades terapéuticas para el soporte hemodinámico de la sepsis se dividen

en tres categorías: a) infusión de volumen b) uso de drogas vasopresoras y c) uso de drogas inotrópicas. Dentro de las recomendaciones para manejo de sepsis se establece el uso de la presión venosa central para guiar el tratamiento en lo que se refiere a la reanimación con líquidos y el monitoreo de la volemia intravascular. Sin embargo, en los últimos años la idea sobre la presión venosa central ha cambiado. Actualmente en función de diferentes ensayos clínicos se establece que: no existe una relación directa entre la presión venosa central y el volumen sanguíneo circulante y por otra parte, que la presión venosa central no predice de forma directa la respuesta a líquidos en la fase de reanimación, aunque los resultados han sido controversiales. Se ha escrito en la literatura el reto con volumen , concepto que se refiere para describir el periodo de expansión inicial de volumen , en la cual, la respuesta del paciente se evalúa en forma cuidadosa. Durante este proceso, grandes cantidades de líquidos pueden ser administradas en un pequeño intervalo de tiempo bajo monitoria estrecha para monitorizar la respuesta del paciente y evitar el desarrollo de edema pulmonar. Pinsky desarrolló de manera teórica un protocolo de reanimación basado en parámetros fisiológicos bien establecidos: La ley de Frank-Starling para la infusión de líquidos, la disminución del tono arterial para la determinación de vasopresores y la necesidad de inotrópicos se determina con base a la optimización del tono arterial. Es decir la decisión de iniciar vasopresores y/o inotrópicos se basa en el acoplamiento ventriculoarterial. (25) Un porcentaje importante de estudios han buscado la respuesta en relación a otras variables como la frecuencia cardíaca y la presión de pulso, más que la presión venosa central, si embargo, dentro del manejo

terpáutico dentro de las primeras seis horas se recomienda el mantener una pvc entre 8 y 12mmHg. (26)

CATETER DE LA ARTERIA PULMONAR

Han pasado más de 3 décadas desde la introducción del catéter de Swan-Ganz (SG) como técnica de valoración hemodinámica del paciente crítico. Aún se plantean dudas sobre la necesidad de su uso en la práctica clínica por su posible relación con un aumento de la mortalidad y la aparición de otras técnicas alternativas con una probable menor morbimortalidad.

Desde la introducción del catéter de SG, la termodilución se ha convertido en el *gold standard* para la medición del gasto cardíaco (GC) en la práctica clínica. El termistor situado en la arteria pulmonar mide la temperatura sanguínea y obtiene una curva de dilución a partir de la cual se calcula el GC mediante la ecuación de Stewart-Hamilton

Durante la ventilación mecánica las oscilaciones de las presiones intratorácicas y de los volúmenes pulmonares provocan cambios cíclicos en la precarga y la poscarga y, por tanto, en el GC, que inducen variaciones hasta del $\pm 30\%$ respecto al valor medido (27)

Dentro de la información que aporta el catéter podemos destacar:

A) Estima la precarga y poscarga de todas las cámaras cardíacas a través de la medición de presiones intracavitarias.

- B) Estima el volumen minuto cardíaco por el método de la termo dilución.

- C) Permite establecer perfiles hemodinámicos útiles para estandarizar el diagnóstico y tratamiento.

- D) Permite tomar muestras de sangre de la arteria pulmonar que informa el funcionamiento metabólico de las células de todos los órganos.

- E) Permite la infusión de líquidos y drogas de la misma manera que cualquier catéter intra vascular.

Connors y colaboradores publicaron el estudio SUPPORT donde alertaban sobre el aumento de la mortalidad en los pacientes con catéter de arteria pulmonar . Este estudio fue altamente criticado por sesgos estadísticos pero sirvió como catalizador de un intenso debate sobre la utilización de los catéteres de arteria pulmonar en los pacientes críticos (28) Se recomienda su uso en pacientes que no responden al tratamiento o resucitaron inicial agresiva con bajas dosis de inotropicos o vasoactivos.

OTROS

Medición continua del GC por termodilución: Se utiliza un filamento calentado mediante pulsos aleatorizados situado en la porción del catéter en el ventrículo derecho (VD). Un termistor de respuesta rápida analiza los cambios pasajeros de la temperatura y calcula el GC. Dado que la sangre resulta más fácilmente dañada por el calentamiento que por el enfriamiento, la cantidad de energía que se puede administrar con seguridad es menor que la energía administrada mediante la inyección de suero frío. Por consiguiente, el pulso de calor resultante es mucho menor, lo que empeora la precisión y la relación señal/ruido. Para superar este problema, se presentan resultados promediados en lugar de resultados individuales de la medición, que mejoran la precisión a expensas de un aumento en el tiempo de respuesta del sistema 29

Análisis del CO₂ espirado y técnicas de reinhalación para la determinación del GC: Se halló una correlación estrecha entre la técnica de reinhalación con la presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) arterial y el método de termodilución en una población variada de pacientes críticos. Por desgracia, el método de reinhalación para la determinación del GC es una técnica dificultosa que requiere mucho tiempo y que sólo se puede aplicar en pacientes intubados, lo que limita su uso sistemático en las unidades de cuidados intensivos. Para reducir las complicaciones técnicas de este sistema se ha desarrollado la técnica de

reinhalaación parcial para la medici3n del CO₂ . Esta t3cnica es un m3todo no invasivo que utiliza el principio indirecto de Fick (NICO, Novamatrix) en pacientes que reciben ventilaci3n mec3nica, aunque infraestima la determinaci3n del GC con un error porcentual de medida del 37%(30) (31)

Sistema PiCCO

Este m3todo requiere un cat3ter venoso central convencional al cual se conecta externamente un sensor capaz de medir la temperatura de la soluci3n inyectada y un cat3ter arterial femoral 5.0 French (Pulsioath PV2015L13; *Pulsion Medical Systems*; Munich, Alemania), que adem3s de permitir la medici3n de la presi3n arterial, posee un sensor de temperatura en su extremo distal.

El monitor PiCCO calcula el GC por an3lisis de la curva de TDTP usando la ecuaci3n de Stewart-Hamilton. A partir de la curva se obtiene el tiempo medio de tr3nsito (Mtt) y el tiempo de la pendiente de descenso exponencial (Dst) del *indicador t3rmico*. El producto del GC por el Mtt es igual al volumen t3rmico intrator3cico total (ITTV) y el producto del GC por el Dst es equivalente al volumen t3rmico pulmonar total (PTV). La resta de ambos corresponde al volumen de fin de di3stole global (GEDV) o volumen de las cuatro c3maras card3acas (31)

La regulaci3n de la microcirculaci3n es un proceso din3mico y compensatorio que requiere de comunicaci3n entre el tejido y la vasculatura, permitiendo un

apropiado aporte de oxígeno para cubrir las demandas. La vasodilatación local producida por la hipoxia es una respuesta que pretende incrementar la entrega (delivery) de oxígeno a los tejidos sometidos a estrés metabólico. Los glóbulos rojos contribuyen a este proceso, donde la hemoglobina actúa como un sensor de hipoxia. El cómo los glóbulos rojos realizan esta función, no está del todo claro. Se han propuesto por lo menos tres mecanismos: Liberación de ATP (1-3), mediado por nitrosohemoglobina (SNOHb) (4-5) y actividad de nitrito reductasa de la deoxyhemoglobina (6-8*). De este último mecanismo, aun quedan muchos pasos por aclarar.

A los nitritos se les han atribuido propiedades como mediadores de la inflamación en reacciones de "nitration"- nitrogenación- y como precursores del óxido nítrico bajo condiciones de hipoxemia o acidosis (10-12).

Estudios recientes proponen un modelo en el cual el oxígeno es sentido por los glóbulos rojos, de tal manera que hay una transformación de los nitritos a óxido nítrico por una reacción de reducción mediada por la deoxyhemoglobina (6-7,23). Este proceso ocurre en forma alostérica (24). Dichos estudios sugieren que la actividad vasodilatadora de los nitritos y la hemoglobina, ocurre por la actividad de una nitrito reductasa cuyo producto final es la formación de óxido nítrico, por mecanismos independientes a la liberación de ATP, y que no requiere la presencia de SNOHb como intermediario. Dicha reacción es modulada por oxígeno, el potencial heme redox, la conservación del residuo B93 de cisteína. Ocurre la máxima actividad de reductasa a niveles de saturación de oxígeno del 50%. En el

humano se estima que el máximo efecto de este mecanismo se produce con una tensión de oxígeno de 28 mm/hg (x).

Se estima que el óxido nítrico puede ser responsable de la regulación de hasta un 25% del flujo sanguíneo basal en humanos (x2), más sin embargo no se puede precisar que tanto impacto clínico genere este mecanismo, ante la condición crítica de los enfermos. El hecho de que se active a valores tan bajos de oxigenación, implica que las consecuencias de este mecanismo sean detectables en pacientes en alto riesgo de muerte por su condición de gravedad, y pueda ser una variable utilizada para predecir pronóstico.

JUSTIFICACION: En la actualidad se suele utilizar el manejo orientado por metas y guías, con la finalidad de estandarizar manejos y llevar la calidad a niveles de excelencia.

Para poder fijar objetivos meta, es necesario poder cuantificar los resultados obtenidos por cada intervención terapéutica, esto permitirá emitir recomendaciones. Con base en lo anterior se decidió analizar parámetros que pudieran utilizarse como guías objetivas en el manejo de los pacientes (reanimación).

OBJETIVO:

Establecer los mejores indicadores clínicos o de laboratorio, que indiquen si el enfermo esta o no reanimado adecuadamente, con base en ellos emitir recomendaciones “meta”.

HIPOTESIS PRINCIPAL:

Las variables: lactato, diuresis, hemoglobina reducida, presión arterial media y saturación venosa de oxígeno son buenos parámetros para indicar que un paciente ya ha sido satisfactoriamente reanimado.

HIPOTESIS NULA

Las variables: lactato, diuresis, hemoglobina reducida, presión arterial media y saturación venosa de oxígeno no son buenos parámetros para indicar que un paciente ya ha sido satisfactoriamente.

MATERIAL Y METODOS:

Método: Se realizó un estudio clínico prospectivo, observacional en treinta enfermos críticos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el período comprendido entre el 1ero de marzo del 2009 al 28 de febrero del 2010. Dichos pacientes tuvieron por lo menos un episodio de inestabilidad hemodinámica por choque séptico. Se les determinaron 11 variables clínicas y de laboratorio (Presión de pulso, saturación venosa de oxígeno, hemoglobina reducida, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, lactato sérico, edad, diuresis en mililitros por hora, ph y el bicarbonato sérico).

Las determinaciones fueron realizadas 24 horas antes del episodio de hipotensión, la segunda determinación en el episodio de choque y la tercera determinación cuando grupo médico consideró que había remitido el estado de choque.

METODO ESTADISTICO

Los resultados se expresaron en media y desviación estándar. Se realizó comparación de medias entre las determinaciones segunda (inicio de la reanimación) y tercera (final de la reanimación). Se utilizó la prueba T de student cuando se encontró distribución normal, y Mann Whitney cuando no fue así.

Se tomó como significativa una p menor a 0.05, cuando fue necesario construir intervalos de confianza se construyeron al 95%. Se utilizó el software estadístico MINITAB 13.1.

RESULTADOS

Resultados: Se ingresaron 30 enfermos críticos. El promedio de edad fue de 46.90+/-18.22 años, relación hombre-mujer 0.66/1. Los resultados entre grupos se expresan en la tabla 1. Podrían incluir variables como días de estancia, causas de la sepsis (pulmon, abdominal, vías urinarias p.e), mortalidad.

Variable	Muestra 2	Muestra 3	p	Intervalo de confianza al 95%.
Diuresis	35.2+/-45	91.7+/-81	0.002	(-90.7, -22.3)
Saturación venosa de oxígeno	62.8+/-13.8	69.3+/-11.7	0.732	(-5.33, 7.54)
Lactato	2.47+/- 2.10	2.35+/-1.64	0.801	(-1.098, 0-851)
Presión arterial media	53.8+/-10.9	75.2+/-14.3	0.0001	(14.88, 28.05)
Hemoglobina reducida	28.7+/-13.2	27.5+/-12.6	0.704	(-5.38, 7.92)

DISCUSION

La sepsis continua siendo una de las más comunes causas de mortalidad a nivel mundial tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. La atención del paciente crítico plantea problemas diagnósticos y terapéuticos específicos. Además en el paciente en fase de falla organica multiple, la reanimación y la estabilización suele ser más importante que la definición inmediata del diagnóstico temprano. La meta de la reanimación con líquidos de reposición en el choque séptico, es la restauración de la perfusión tisular efectiva y la normalización del metabolismo celular. En el choque septico se asocian múltiples procesos, cuyo denominador común es la existencia de una hipoperfusión tisular que ocasiona un déficit de oxígeno en diferentes órganos y sistemas, este déficit de oxígeno conlleva un metabolismo celular anaerobio, con aumento de la producción de lactato y acidosis metabólica. Si esta situación se prolonga en el tiempo, se agotan los depósitos energéticos celulares y se altera la función celular, con pérdida de la integridad y lisis, lo que en última instancia lleva a un deterioro multiorgánico que compromete la vida del enfermo. El objetivo principal dentro de las metas terapéuticas es identificar de manera temprana aquellas variables que nos sirven como marcador de el estado de hipoperfusión y como se moverán las mismas para indicarnos los resultados de la reanimación temprana asociando a esto a una reducción considerable del porcentaje posible de mortalidad en estos pacientes. En nuestro estudio , llama la atención que la diuresis si es buen indicador inmediato de reanimación, más que las variables metabólicas (que serían lactato y hemoglobina reducida). Presión de pulso,

saturación venosa de oxígeno, hemoglobina reducida, tensión arterial media, frecuencia cardiaca, lactato sérico, edad, diuresis en mililitros por hora, ph y el bicarbonato sérico fueron variables que se estudiaron durante la reanimación en el grupo de población estudiado encontrando una modificación importante en lo que fue la diuresis y la tensión arterial media y no se encontró modificación dentro de lo que fue lactato, saturación venosa y hemoglobina reducida. Otero y cols (33) en lo que respecta a la saturación venosa baja y lactato alto son fuertes indicadores de un estado de hipoperfusión local predominando el lactato, por otro lado Bakker (36) no encontró correlación entre el lactato y la saturación venosa y posteriormente estos no se modifican de manera proporcional durante las fases de reanimación por lo que su análisis a posteriori debe ser juicioso. Se ha dicho que el pH (34) sérico, el déficit de base y el lactato sérico no son sensibles para descubrir problemas perfusorios regionales y ocultos. La sensibilidad y especificidad de elevaciones de concentraciones de lactato como indicador de mortalidad en el choque séptico ha sido debatida. Algunos estudios muestran correlación pronóstica de hiperlactacidemia y choque séptico o acidosis láctica como predictor de mortalidad en sepsis severa. De otro lado, algunos estudios no evidencian dicha correlación(34) y no encuentran disminución de los niveles de lactato al mejorar la oxigenación tisular . Bryant y cols evidenció en su estudio que pacientes con alta depuración de lactato dentro de las seis horas del diagnóstico e iniciado el tratamiento tuvieron una menor tasa de mortalidad comparado con pacientes con baja depuración de lactato (35) . La interpretación de un solo valor de lactato o medición de depuración de lactato a las 6 horas tiene muchas limitaciones. Primero, por que la medición de lactato de ingreso refleja una

concentración de la resultante entre la producción y eliminación, y no de un manejo terapéutico establecido, además de no saber si habrá una respuesta del paciente al tratamiento instalado. Segundo, que el paciente con compromiso hepático pudiera tener mayor concentración de lactato que otro paciente con el mismo grado de lesión sistémica. Por tanto, no está discutido el hecho de que el lactato sea un predictor importante de mortalidad sino que sus concentraciones posterior a la fase de resucitación no resultan obligatoriamente un marcador útil en tiempo real.

Limitaciones del estudio.

CONCLUSION

Las variables que se modificaron inmediatamente después de la reanimación son la diuresis y la presión arterial media. El lactato, la saturación venosa de oxígeno y la hemoglobina reducida no se modifican en forma importante después de la reanimación.

Se considera entonces que la presión arterial media y la diuresis son buenos indicadores clínicos de que se ha alcanzado estabilidad y mejoría evento de inestabilidad hemodinámica. Además, son parámetros de detección inmediata y económica por lo que se consideran de gran utilidad.

REFERENCIAS

1.-Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States

from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554

2 Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al: Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–353

3Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858 –73.

4 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296 –327.

5Balk RA. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin* 2000;16:179– 92.

6 Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138-150.

7Jardin F, Fourme T, Page B, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116:1354-1359.

8 Fink MP. Cytopathic hypoxia: is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin*. 2002;18:165-175.

9 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.

10 Edwards JD, Brown GC, Nightingale P, et al. Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med* 1989;17(11): 1098–103.

11 Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med* 1996;14(2):218–25.

12 Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004;126(6):1891–6.

13 Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30(8):1572–8.

14 Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA Lactic Acidosis Study Group. Am J Med 1994;97(1):47-54.

15 Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al: Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. Am J Surg 185:485- 491, 2003

16 Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A (2000) Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. Crit Care Med 28:114–119

17 Rivers E, Nguyen B, Havstadt S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 345:1368–1377

18 Reilly PM, MacGowan S, Miyachi M, Schiller HJ, et al. Mesenteric vasoconstriction in cardiogenic shock in pigs. Gastroenterology 1992;102:1968-79.

19 Kincaid EH, Miller PR, Meredith JW, Rahman N, Chang MC. Elevated arterial base deficit in trauma patients: A maker of impaired oxygen utilization. J Am Coll Surg 1998;187:384-392.

20 Chang MC, Cheatham MI Nelson LD, et al: Gastric tonometry supplements information provided by systemic indicators of oxygen transport, J Trauma 1994; 37: 488-494.

21 Gutierrez G, Bismar H, Danlizer DR. et al: Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. Crit Care Med 1992; 20: 451-457

22 Chang MC, Cheatham MI Nelson LD, et al: Gastric tonometry supplements information provided by systemic indicators of oxygen transport, J Trauma 1994; 37: 488-494.

23 Gutierrez G. Paliza F, Poggia G : Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992; 339: 195-199

24 Kvietis PR, Granger DN. "Relationship between intestinal blood flow and oxygen uptake". Am J Physiol 1982; 242: 202-9.

25 Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring: applied physiology at the bedside. In: Yearbook of emergency and intensive care medicine 2001. Edited by Vincent JL. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2002:537-552.

26 Dellinger, Phillip. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 3.

27 Jansen J.R., Versprille A. Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation. Intensive Care Med. 1986; 12:71-9.

28 VARON ALBERT, J. Arterial, Central Venous, and Pulmonary Artery Catheters. In: Civetta J. Critical Care, 3 th Edition.1997: 853-861

29 Chmid E.R., Schmidlin D., Tornic M., Seifert B. Continuous thermodilution CO: Clinical validation against a reference technique of known accuracy. Intensive Care Med. 1999; 25:166-72.

30 Jaffe M.B. Partial CO₂ rebreathing cardiac output. Operating principles of the NICO system. J Clin Monitoring. 1999; 15:387-401

31 Murias G.E., Villagr a A., Vatua S., Del Mar Fern andez M., Solar H., Ochogav a A., et al. Evaluation of a noninvasive method for cardiac output measurement in critical care patients. Intensive Care Med. 2002; 28:1470-4.

32 Sakka SG, R uhl 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: 180-7.

33 **Otero**, RM, Nguyen, B, Huang, DT, et al (**2006**) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited. **Chest** 130,1579-1595

34 Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992; 267:1503-1510

35 H. Bryant Nguyen, MD, MS; Emanuel. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32(8):1637-42.

36 Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-226.