



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
INSITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MAGNITUD DEL BALANCE HÍDRICO POSITIVO Y SU ASOCIACIÓN CON LA
MORTALIDAD EN PACIENTES CON LESIÓN PULMONAR AGUDA Y
SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
NANCY ALLIN CANEDO CASTILLO

TUTOR PRINCIPAL
JOSÉ ÁNGEL BALTAZAR TORRES

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA
SALUD

CUIDAD UNIVERSITARIA, CD. MX, FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. Margarita Valdés Flores
Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra"
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Genética Médica. Facultad de
Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.
Profesor del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas
Odontológicas y de la Salud. Facultad de Medicina UNAM

Dr. José Ángel Baltazar Torres
Tutor de Programa de Maestría en el campo de conocimiento de Medicina Crítica
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Nancy Allin Canedo Castillo
Alumno de maestría en el campo de conocimiento de Medicina Crítica
Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra"
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
CMN La Raza

Número de Acuerdo: AA6-CM/SCA/SO143/12
Número de registro: R-2013-3501-59

TABLA DE CONTENIDO

Resumen.....	2
Antecedentes científicos	4
Objetivos	7
Tamaño de muestra	8
Pacientes y métodos	9
Resultados	12
Discusión	23
Conclusiones	27
Referencias	28
Anexos.....	31

Resumen

Introducción: El daño pulmonar agudo es frecuente en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) e incluye dos entidades clínicas: la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Los pacientes con LPA/SIRA cursan con edema pulmonar por incremento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. Con frecuencia, estos enfermos requieren reanimación hídrica y se mantienen con balance hídrico positivo durante el curso de su enfermedad. **Objetivos:** Determinar la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y la mortalidad. Determinar la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y días de ventilación mecánica y los días de estancia en la UCI. **Método:** se calculó APACHE II y SOFA, tipo y dosis máxima de drogas vasoactivas, ingresos y egresos de líquidos en 48 horas, días de ventilación (VM) y estado del paciente a los 28 días. Se dividió la muestra en balance hídrico alto/bajo para su análisis estadístico. **Resultados:** se incluyeron 90 pacientes, el 61% fueron hombres, edad 48.9 ± 16.56 años, APACHE II 17 (12 - 24) puntos, SOFA 8 (6 - 10) puntos, 61% ingresaron con SIRA y 39% con LPA. Murió el 48%, 31 pacientes con SIRA y 12 con LPA, el 82% recibió noradrenalina, 3% dopamina, 12% inotrópico, VM 14 (9 -19) días y estancia UCI 13 (10 -18) días. La causa más frecuente de ingreso a UCI fue neumonía 44 pacientes (49%), balance de líquidos a las 48 horas de ingreso a UCI 1,391.5 (572 - 2,438) ml. Se identificó en curva ROC punto de corte de +1433 ml. El balance hídrico alto RR 3.136 (IC 95% 1.177 - 8.355, $p= 0.022$) y el SIRA RR 3.37 (IC 95% 1.220 - 9.309, $p= 0.019$) fueron identificados como factores de riesgo independientes de muerte. **Conclusiones:** El balance de líquidos de ≥ 1433 ml a las 48 horas en los pacientes con SIRA es un factor de riesgo independiente de muerte. Los pacientes con balance hídrico bajo tienen mayor sobrevida. **Palabras clave:** SIRA, LPA, balance hídrico, edema pulmonar.

Summary

Introduction: Acute pulmonary injury is a frequent income pathology to the intensive care unit (ICU) and include two clinical entities: acute lung injury (ALI) and acute distress respiratory syndrome (ARDS). The patients with ALI/ARDS course with pulmonary edema because of alterations in the alveoli – capillary membrane. Frequently these kinds of patients require aggressive hydric management and positive hydric balance meanwhile the sickness. **Objectives:** to determine association between the magnitude of positive hydric balance and the mortality. To determine association between the magnitude of positive hydric balance and mechanical ventilation days off (VM) and the length of ICU stay (LOS). **Methods:** Calculated APACHE II and SOFA, verify use and maximal doses of vasoactive drugs, hydric incomes and outcomes in 48 hours of length of stay, VM days and patient status at 28 days. Divided the sample in two groups, high/ low hydric balance for the analysis. **Results:** Included 90 patients, 61% were men, mean age 48.9 ± 16.56 years, APACHE II 17 (RIC 12-24) points, SOFA 8 (RIC 6-10) points, 61% of patient's income with ARDS and 39% ALI; 48% die, 30 with ARDS and 12 with LPA. 82% of the patients used noradrenaline, 3% dopamine, 12% inotropes, length of MV was 14 (RIC 9-19) days, ICU LOS 13 (RIC 10-18 days). The most frequent cause of ICU income was Pneumonia 49% (44 patients), mean 48 hours' hydric balance was 1,391.5 (572 - 2,438) ml, 1433 ml positive hydric balance was identified as cutoff by ROC and formed two groups. High hydric balance RR 3.126 (IC 95% 1.177 - 8.355, $p= 0.022$) and ARDS RR 3.37 (IC 95% 1.220 - 9.309, $p= 0.019$) were identified as independently mortality risk factors. **Conclusions:** A ≥ 1433 ml hydric balance at 48 hours of ICU stay and ARDS, is an independently mortality risk factor. Patients with low hydric balance has improved survival.

Key words: ARDS, ALI, hydric balance, acute pulmonary edema.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El daño pulmonar agudo es frecuente en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) e incluye dos entidades clínicas: la lesión pulmonar aguda (LPA) y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Estas se consideran estadios diferentes de gravedad de un mismo proceso fisiopatológico y se asocian a mortalidad de entre 40 y 60%.⁽¹⁾

La descripción del SIRA como una entidad clínica distinta se realizó en 1967 por Ashbaugh y colaboradores.⁽²⁾ Ellos la definieron como un síndrome caracterizado por disnea grave, taquipnea, cianosis refractaria a la terapia con oxígeno, disminución de la distensibilidad pulmonar e infiltrados alveolares difusos en la radiografía de tórax.

Los criterios diagnósticos de SIRA han cambiado con el tiempo pero en general consideran parámetros clínicos, radiológicos, hemodinámicos y de oxigenación.⁽³⁻⁶⁾

En la actualidad, el diagnóstico de LPA/SIRA se establece con base en los criterios publicados en 1994, como resultado de una conferencia de consenso americana-europea.⁽⁶⁾ Fue en esta conferencia donde se reconoció que la gravedad de la enfermedad es variable y se acuñó el término lesión pulmonar aguda. La LPA es definida como insuficiencia respiratoria de inicio agudo, presencia de infiltrados alveolares en la radiografía de tórax, presión de oclusión de la arteria pulmonar ≤ 18 mmHg (o ausencia de hipertensión de la aurícula izquierda) y relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción inspirada de oxígeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg, independientemente del nivel de presión positiva al final de la espiración. El SIRA es la forma más grave de la enfermedad y es definido de manera

idéntica, excepto por un valor de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg.

En condiciones fisiológicas existen fuerzas hidrostáticas y oncóticas a nivel de la membrana alveolo-capilar, conocidas como fuerzas de Starling, que mantienen el “estado seco” del pulmón.⁽⁷⁾ Por un lado, la presión hidrostática capilar y la presión oncótica intersticial favorecen el paso de líquido desde el capilar hacia el intersticio. Por el otro, la presión oncótica capilar y la presión hidrostática intersticial mueven el líquido en sentido contrario. En términos generales existe una pequeña diferencia entre estos gradientes de presión, que favorece la salida de líquido desde el capilar hacia el intersticio. Este líquido no se acumula ahí debido a que es drenado por los linfáticos intersticiales, lo que al final mantiene el equilibrio hídrico a este nivel.⁽⁷⁾ Sin embargo, durante la fase temprana de la LPA/SIRA, hay un incremento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar tanto para líquidos como para solutos.⁽⁷⁻⁹⁾ En estas circunstancias, dos mecanismos principales contribuyen a la formación de edema pulmonar. En primer lugar, la presión hidrostática es mayor en el capilar que en el intersticio, en segundo, la fuga de solutos hacia el intersticio incrementa la presión oncótica intersticial. Estas dos fuerzas favorecen el movimiento excesivo de líquido desde el capilar hacia el intersticio. Conforme la lesión pulmonar se desarrolla, el sistema linfático se satura y no es capaz de drenar el exceso de líquido intersticial, el cual se filtra hacia el espacio alveolar con el consecuente desarrollo de edema pulmonar. El edema pulmonar, al impedir el intercambio de gases a nivel de la membrana alveolo-capilar, es el causante de la hipoxemia característica de estos pacientes.⁽⁷⁻¹⁰⁾

En el contexto del paciente gravemente enfermo, la reanimación hídrica es una

piedra angular del tratamiento para restaurar la perfusión tisular.^(11,12) Sin embargo, tanto la sobreranimación como la subreanimación pueden tener consecuencias deletéreas para el enfermo. Algunos estudios han demostrado que la reanimación hídrica agresiva se asocia a mayor mortalidad cuando se compara con una estrategia conservadora de reanimación.⁽¹³⁾ Otros han reportado que la reanimación hídrica subóptima favorece la hipoperfusión tisular y condiciona el desarrollo de disfunción orgánica.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Actualmente se recomienda que la administración de líquidos sea iniciada temprano en el curso de la enfermedad y que se limite a lograr ciertas metas de perfusión tisular preestablecidas.^(11,12) En los pacientes gravemente enfermos con LPA/SIRA, la reanimación hídrica agresiva podría contribuir al incremento de la presión hidrostática en el capilar pulmonar y favorecer el desarrollo de edema alveolar.^(17,18)

El balance hídrico es entendido como la diferencia entre los ingresos y los egresos de líquidos en el organismo. Cuando los ingresos son mayores que los egresos, se dice que el balance hídrico es positivo.⁽¹⁹⁾ Si la administración de líquidos se mantiene durante el curso del estado crítico del enfermo, se condiciona un balance hídrico positivo (BHP), cuya magnitud se incrementará conforme más agresiva sea la reanimación hídrica. Algunos estudios han reportado una asociación entre el BHP y mal pronóstico en pacientes gravemente enfermos,⁽²⁰⁻²⁴⁾ pero a la fecha no se ha definido si la magnitud del BHP tiene relación con la mortalidad de los pacientes con LPA/SIRA. Con base en la fisiopatología descrita, es posible que esto ocurra.

El presente estudio explora la asociación entre la magnitud del BHP y la mortalidad en pacientes con LPA/SIRA.

OBJETIVOS

Principal:

- Se determinó la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y la mortalidad en pacientes con LPA/SIRA.

Secundarios:

- Se determinó la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y los días libres de ventilación mecánica en pacientes con LPA/SIRA.
- Se determinó la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y los días de estancia en la UCI en pacientes con LPA/SIRA.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó para calcular el tamaño de la muestra el área bajo la curva ROC obtenido, contra el valor de la curva ROC en la hipótesis nula, utilizando el programa MedCalc

11.2.1.0.

En donde:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.10$$

$$\text{Área bajo la curva ROC} = 0.7$$

$$\text{Valor de la curva ROC en la hipótesis nula} = 0.5$$

Por lo anterior, se requieren al menos 90 pacientes para realizar el estudio.

Procedimiento con el que se obtuvo la muestra: Todos los pacientes que ingresaron a la UCI con LPA/SIRA, fueron considerados candidatos para ingresar al estudio.

Aquellos que cumplieron con los criterios de selección formaron parte de la muestra.

El diagnóstico de LPA/SIRA se realizó utilizando las definiciones de la conferencia de consenso americana/europea.⁶

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte en pacientes hospitalizados en la UCI de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, entre el 1 de septiembre de 2011 y el 31 de diciembre de 2015. Se incluyeron 90 pacientes que ingresaron a la UCI con diagnóstico de LPA/SIRA. El diagnóstico de LPA/SIRA se realizó de acuerdo a la definición del consenso americano/europeo.⁽⁶⁾ Se consideraron elegibles para ingresar al estudio aquellos pacientes que cumplieron con los siguientes criterios: hombres y mujeres, mayores de 18 años, estancia en la UCI ≥ 48 horas, con posibilidad de calcular el balance de líquidos y en quienes el familiar responsable firmó el consentimiento informado por escrito (anexo 1). Se registraron los siguiente datos demográficos y clínicos: género, edad, diagnóstico de ingreso a la UCI, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II,⁽²⁵⁾ presencia de disfunción orgánica evaluada mediante la escala SOFA,⁽²⁶⁾ tipo y dosis de drogas vasoactivas administradas e ingresos y egresos de líquidos del paciente (por cualquier vía y de cualquier tipo de líquido), registrados en la “Hoja de Registros Clínicos de Enfermería” en un lapso de 48 horas a partir de que el paciente ingresó al estudio. El manejo del enfermo, incluyendo la estrategia de ventilación mecánica y la administración de drogas vasopresoras y líquidos, se dejó a criterio del médico tratante. El balance hídrico se calculó mediante la sustracción aritmética de la sumatoria de los líquidos administrados al enfermo, menos la sumatoria de los egresos de líquidos del paciente, durante el período de 48 horas. Se identificó mediante curva ROC el punto de corte para el balance de líquidos a las 48 horas con la mejor sensibilidad y

especificidad para discriminar mortalidad, con el cual se dividió la muestra en dos grupos: BHP alto y BHP bajo.

Los pacientes fueron seguidos por un período de 28 días contados a partir de su entrada al estudio y se registraron las siguientes variables pronósticas: días de ventilación mecánica, días de estancia en la UCI y defunción.

Análisis estadístico: Las variables numéricas se expresan como promedio \pm desviación estándar o medianas con rango intercuartil (RIC), dependiendo de la distribución de los datos. Se identificó el punto de corte para considerar BHP alto a través de la curva ROC y el área bajo la curva. El riesgo de muerte debido a la exposición de BHP alto en los pacientes con LPA/SIRA se calculó a través de la incidencia entre el grupo expuesto y el no expuesto. La asociación entre el evento y la exposición se calculó mediante la razón de incidencia acumulada para obtener el riesgo relativo.

Para conocer la supervivencia del BHP alto, se construyeron las curvas a través del método no paramétrico de Kaplan - Meier, la comparación entre las curvas se efectuó mediante la prueba de Wilcoxon debido al comportamiento de las curvas, un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo. El análisis multivariado se efectuó a través de la regresión de Cox para obtener Hazard rate entre el grupo expuesto y el no expuesto, se efectuó la comprobación del supuesto de proporcionalidad del riesgo mediante la curva log - log de Kaplan - Meier y las curvas observadas vs predichas por el método de método de Kaplan - Meier, el modelamiento se realizó paso a paso hacia delante (stepwise forward), las variables con un valor de $p = 0.10$ se consideraron para continuar el modelamiento hasta que se encontró el más

parsimonioso al cual se comprobó mantener el supuesto de proporcionalidad del riesgo con la prueba de bondad de ajuste de los residuales de Schoenfeld.

El análisis de los datos se realizó utilizando el Statistical Data Analysis, STATA versión 12.1, StataCorp 1985 -2011, College Station, Texas USA.

RESULTADOS

Noventa pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 55 (61.1%) fueron hombres, la edad promedio fue de 48.9 ± 16.6 años, la calificación promedio en la escala APACHE II fue de 18.6 ± 7.4 y en la escala SOFA de 8.4 ± 3.6 , 35 pacientes (38.9%) ingresaron con LPA y 55 (61.1%) con SIRA, 3.3% recibieron dopamina, 12.2% recibieron dobutamina y en 82.2% se administró noradrenalina. El promedio de ingresos de líquidos en el periodo de 48 horas fue de $4,336.3 \pm 1,921.9$ mL, los egresos de $2,723.2 \pm 1,469.5$ mL y el balance hídrico promedio de $1,613 \pm 1,923.2$ mL. La duración promedio de la ventilación mecánica fue de 15.1 ± 8.8 días, la estancia promedio en la UCI fue de 15.3 ± 9.3 días y la mortalidad de 47.8% (Tabla 1).

Las causas más frecuentes de ingreso a la UCI se muestran en la Tabla 2. Destacan neumonía (48.9%), choque séptico (26.7%) y pancreatitis aguda grave (11.1%).

Mediante análisis de la curva ROC se identificó el punto de corte del balance hídrico con la mejor sensibilidad y especificidad para discriminar mortalidad, el cual fue de 1,433 mL. Fig. 1. Los pacientes con balance hídrico $<1,433$ mL conformaron el grupo de BHP bajo y aquellos con balance hídrico $\geq 1,433$ mL, el grupo de BHP alto con un área bajo la curva de 0.613 ($p= 0.065$; IC 95% 0.500 – 0.731). Cuarenta y seis pacientes (51.1%) tuvieron BHP bajo y 44 (48.9%) tuvieron BHP alto.

Se verificó asociación entre mortalidad y la exposición al BHA en los pacientes con LPA/SIRA durante el seguimiento a 28 días obteniendo un RR de 1.59 (IC 95% 1.02-2.51). Tabla 3

La mediana de sobrevida de los pacientes 44 pacientes con BHP alto fue de 15 días, con un mínimo de 3 días y un máximo de 28 días, mientras que el grupo de BHP bajo fue más allá de 28 días. Tabla 4

La Figura 2 muestra las curvas de Kaplan-Meier (KM) que comparan la sobrevida entre los dos grupos, la cual mostró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.016$ Wilcoxon test).

Para el análisis univariado por método de riesgos proporcionales de Cox fueron consideradas las variables edad, género, APACHE II, SOFA, uso de dopamina, dosis de dopamina, uso de dobutamina, dosis de dobutamina, uso de noradrenalina, dosis de noradrenalina, días de ventilación mecánica, estancia en UCI, LPA/SIRA y el BHP alto, como covariables con influencia estadísticamente significativas (Tabla 5) verificamos los supuestos de proporcionalidad a través de la gráfica log – log (KM) Fig 3 en donde se observa la disposición paralela y distancia equidistante entre las curvas, así como las curvas de sobrevida de eventos observados vs predichos (Fig 4) en donde se observa la cercanía entre las curvas.

El modelado se efectuó a través A través de la regresión de Cox paso a paso hacia delante (stepwise forward) y variables con $p=0.10$. se eligió el modelo más parsimonioso ajustado para la edad, APACHE II, SOFA; uso de inotrópico y vasopresor del tipo Dopamina, días de estancia UCI y de ventilación mecánica en donde BHP alto obtuvo un HR 2.27 ($p= 0.025$; IC 95% 1.11– 4.63) en los pacientes con SIRA HR 2.66 ($p=0.002$; IC 95% 1.45 – 5.28) y dosis de noradrenalina HR 3.82 ($p=0.014$; IC 95% 1.30 – 11-19). (Tabla 6)

La prueba de bondad de ajuste del modelo para el supuesto de proporcionalidad a través de los residuales de Schoenfeld fue no significativa ($p=0.11$), por lo que el modelo parsimonioso construido satisface el principio de la proporcionalidad del riesgo. (Tablas 7)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población estudiada

n	90
Género, hombre n (%)	55 (61.1)
Edad (años)	48.9 ± 16.6
Calificación en la escala de APACHE II	18.6 ± 7.4
Calificación en la escala de SOFA	8.4 ± 3.6
Grado de lesión pulmonar, n (%)	
SIRA	55 (61.11)
LPA	35 (38.89)
Uso de aminas vasoactivas	
Dopamina, n (%)	3 (3.3)
Dosis de dopamina, mcg/kg/min	2.7 ± 1.5
Noradrenalina, n (%)	74 (82.2)
Dosis de noradrenalina, mcg/kg/min	0.4 ± 0.3
Dobutamina, n (%)	11 (12.3)
Dosis de dobutamina mcg/kg/min	4.9 ± 2.6
Ingresos (mL)	4,336.3 ± 1,921.9
Egresos (mL)	2,723.2 ± 1,469.5
Balance hídrico (mL)	1,613.1 ± 1,923.2
Días de ventilación mecánica	15 ± 8.8
Días de estancia en la UCI	15.3 ± 9.3
Mortalidad, n (%)	43 (47.78)

APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, SIRA= síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, LPA= Lesión pulmonar aguda, UCI= unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2. Causas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos

	n = 90
Diagnóstico	(%)
Neumonía	44 (48.9)
Choque séptico	24 (26.7)
Pancreatitis aguda	10 (11.1)
Choque hipovolemico	5 (5.6)
Mediastinitis	4 (4.4)
Embolia grasa	1(1.1)
Neumonitis química	1(1.1)
Absceso renal	1(1.1)

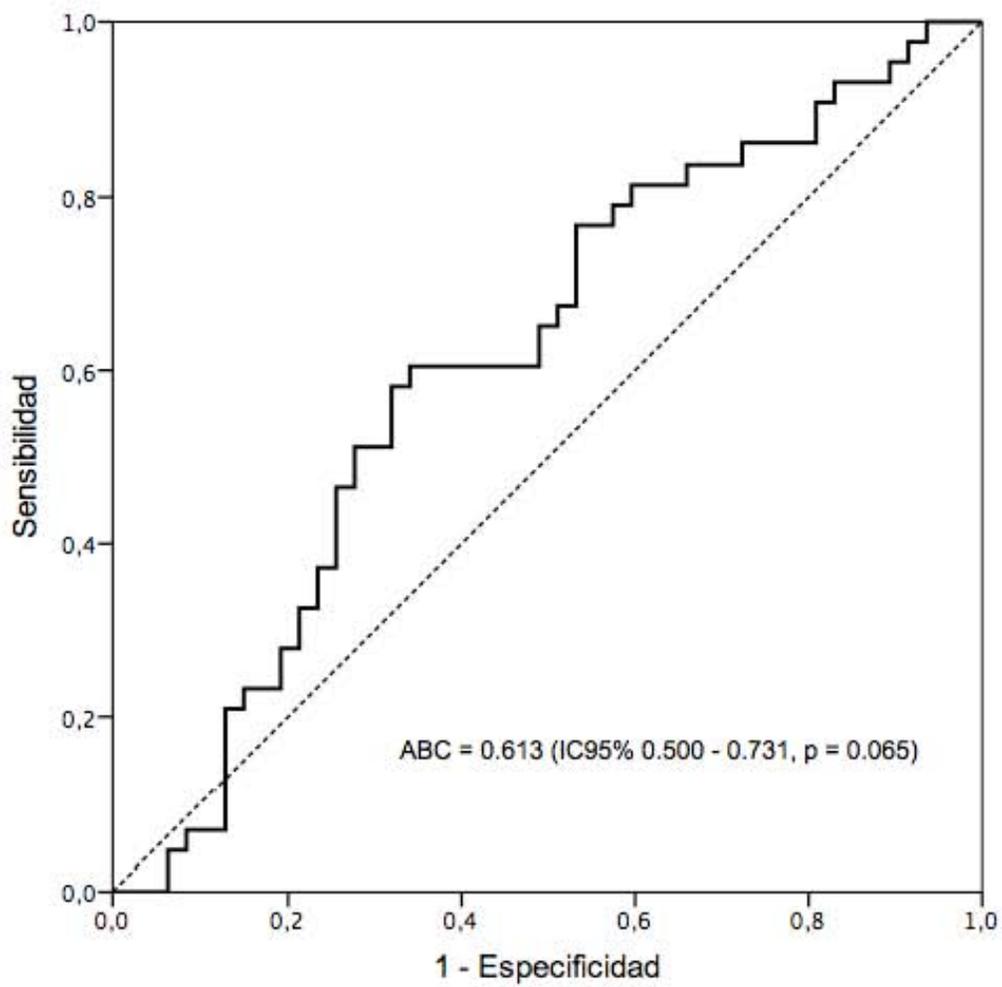


Fig 1. Curva ROC para mortalidad del balance hídrico a las 48 horas de estancia en la UCI.
ABC= área bajo la curva; IC95% = intervalo de confianza del 95%.

Tabla 3. Cálculo de Riesgo Relativo de mortalidad en los pacientes con LPA/SIRA

	BHA	BHB
SI	26	17
NO	18	29

Razón de incidencia acumulada	=	1.59	IC95% (1.02 - 2.51)
Reducción absoluta del riesgo	=	0.22	IC95% (-0.42 - 0.02)
Incidencia del grupo expuesto	=	0.59	
Incidencia del grupo no expuesto	=	1.59	

Tabla 4. Mediana de sobrevida de los grupos de balance hídrico alto y bajo

Balance Hídrico	Tiempo de riesgo*	Tasa de incidencia	n	Tiempo de sobrevida		
				25%	50%	75%
Bajo	1122	0.152	46	25	*	*
Alto	818	0.318	44	10	15	*
Total	1940	0.022	90	14		

*Tiempo – persona

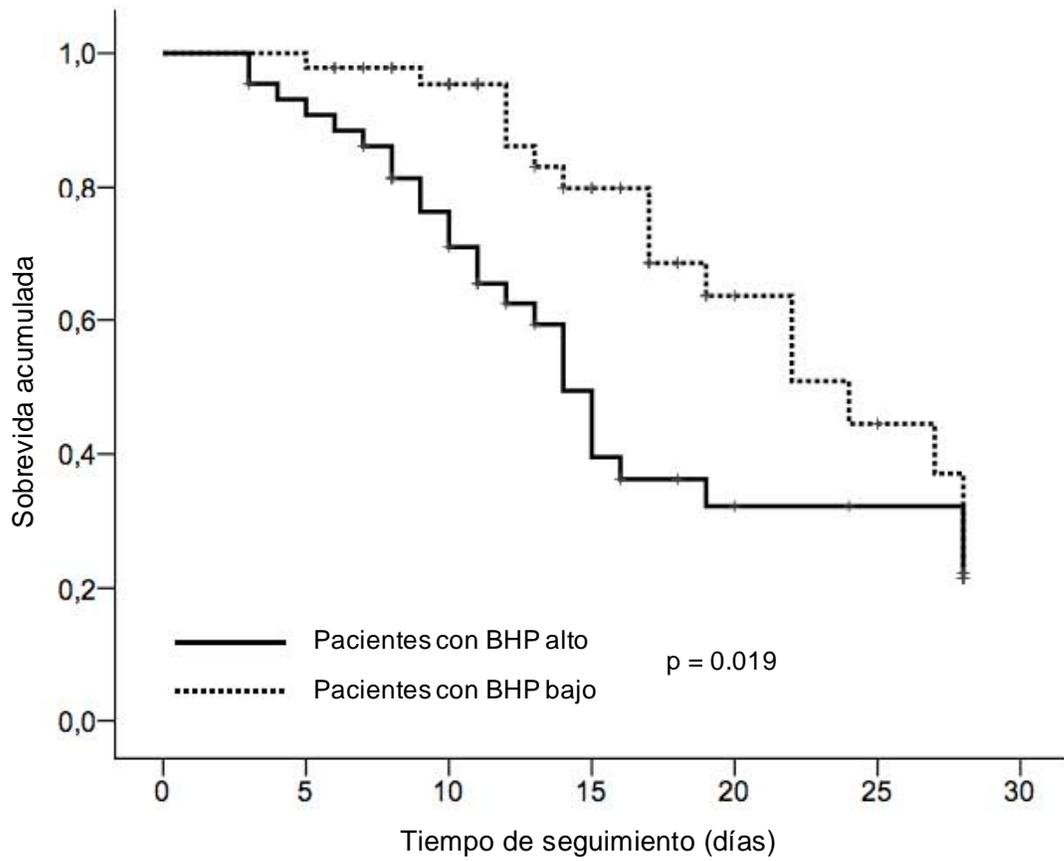
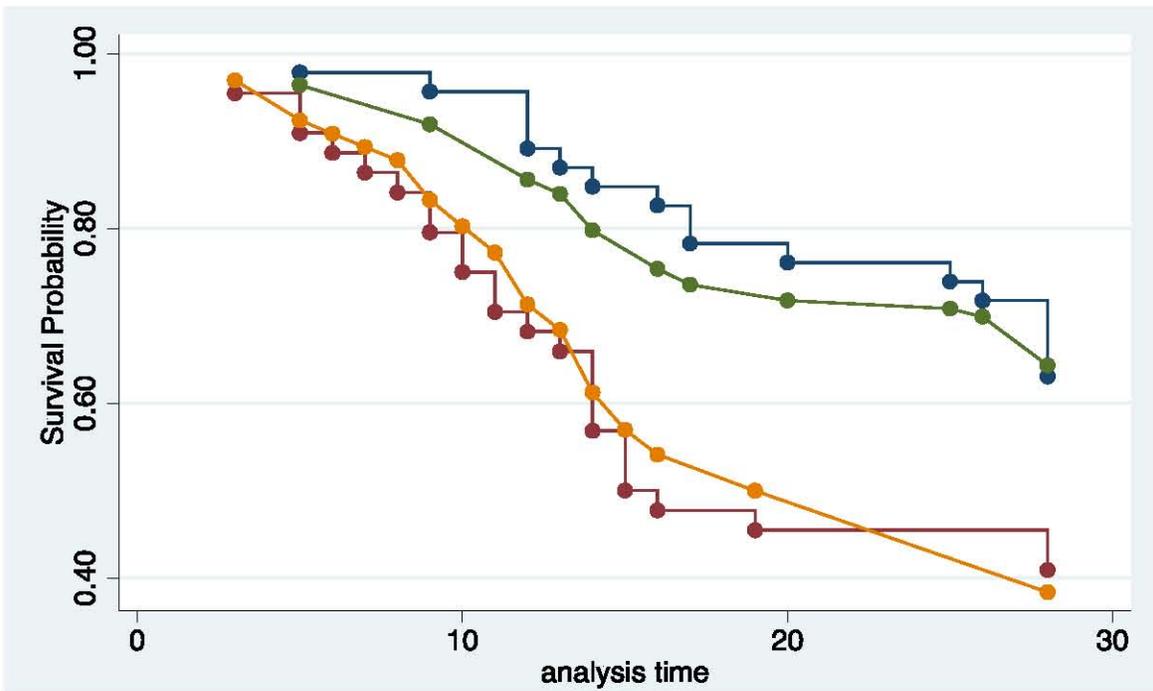


Fig2. Curvas de Kaplan – Meier para comparar la supervivencia entre pacientes con balance hídrico positivo bajo contra balance hídrico bajo. BHP =balance hídrico positivo

Tabla 5. Modelo completo regresión de Cox.

Variables	HR	p	IC 95%
Edad	0.997	0.749	0.977 - 1.017
APACHE II	1.019	0.499	0.966 - 1.075
SOFA	0.926	0.19	0.825 - 1.039
Uso Dopamina	2.789	0.426	0.223 - 35.183
Dosis Dopamina	1.041	0.41	0.946 - 1.146
Uso Dobutamina	4.491	0.197	0.459 - 43.900
Dosis Dobutamina	0.731	0.149	0.478 - 1.118
Uso Noradrenalina	1.252	0.73	0.348 - 4.509
Dosis Noradrenalina	4.871	0.033	1.134 - 20.921
Días de VM	1.017	0.53	0.966 - 1.070
Días de EUCI	0.964	0.168	0.915 - 1.016
SIRA	2.248	0.44	1.022 - 4.943
BHP alto	2.855	0.005	1.363 - 5.978

APACHE II= Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA= Sequential Organ Failure Assessment, SIRA= síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, LPA= Lesión pulmonar aguda, UCI= unidad de cuidados intensivos. VM= ventilación mecánica, EUCI= estancia en unidad de cuidados intensivos, BHP alto = balance hídrico positivo alto.



- BHP alto Observado
- BHP bajo Observado
- BHP alto Predicho
- BHP bajo Predicho

Fig 4. Curvas de Kaplan – Meier observadas y predichas para demostrar el modelo de proporcionalidad de riesgos

Tabla 6. Modelo parsimonioso de regresión de Cox.

Variabes	HR	p	IC 95%
Dosis Noradrenalina	3.82	0.014	1.305 - 11.186
SIRA	2.266	0.025	1.109 - 4.627
BHP alto	2.768	0.002	1.452 - 5.278

SIRA= síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, BHP alto = balance hídrico positivo alto.

Tabla 7. Prueba de bondad de ajuste Residuales de Schoenfeld

Variabes	Rho	Chi2	Gl	p
Dosis Noradrenalina	-0.158	1.17	1	0.279
SIRA	0.097	0.47	1	0.495
BHP alto	-0.283	3.67	1	0.055

SIRA= síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, BHP alto = balance hídrico positivo alto.

DISCUSIÓN

La reanimación hídrica en los pacientes críticamente enfermos representa una piedra angular en el tratamiento. ⁽¹¹⁻¹²⁾ Sin embargo, en el grupo de pacientes con LPA/SIRA, el manejo de líquidos se continúa debatiendo. En este estudio, el BHP alto posterior a 48 horas de reanimación hídrica resultó ser un factor de riesgo independiente de muerte en los pacientes con LPA/SIRA.

En 1942, Cuthbertson ⁽²⁴⁾ describió la respuesta metabólica al trauma y dilucidó los mecanismos que generan disfunción pulmonar inicial asociada a la reanimación hídrica intensiva, cuyo sustento es la optimización de la hemodinamia. En la fase temprana, es decir, en las primeras seis horas de inicio de la respuesta inflamatoria, la reanimación hídrica intensiva ha sido fundamental en el manejo de los pacientes críticamente enfermos y ha demostrado reducir la mortalidad debido a la mejora de la volemia. ⁽¹¹⁻¹²⁾ Sin embargo, Cuthbertson ⁽²⁴⁾ observó que durante la fase de flujo, es decir tres días posteriores a la fase inicial, el paciente mejora hemodinámicamente de manera significativa debido a que se alcanza la homeostasis, por lo que no existe fundamento para continuar con la reanimación hídrica agresiva. Esta situación se ratifica en el presente estudio ya que, a las 48 horas de reanimación hídrica intensiva, un BHP mayor a 1,433 mL. Su y colaboradores ⁽²⁷⁾ refieren que, en la LPA en fase de flujo, el incremento del agua pulmonar se relaciona con cambios directos en la permeabilidad de los capilares pulmonares y con el balance de líquidos sistémico, y que, si no se regula el líquido administrado, se presentan complicaciones pulmonares y cardiovasculares. El exceso de líquidos se convierte en enemigo cuando fisiológicamente no es requerido.

Murphy y colaboradores ⁽²²⁾ realizaron un estudio en 212 pacientes con choque séptico y LPA, observaron que los no sobrevivientes recibieron mayor cantidad de líquido (3,500 ml [1,825 – 6,000ml]) durante las primeras 6 horas de la reanimación hídrica, en comparación con los sobrevivientes (3,000 [1,000 – 4,500 ml], $p = 0.076$) el balance de líquidos promedio fue significativamente menor en los pacientes sobrevivientes entre los días 3 y 7 de estudio, lo que va de acuerdo con nuestros resultados.

En un estudio con objetivos similares al nuestro, Rosenberg y colaboradores, ⁽¹⁹⁾ utilizando la base de datos ARDSNet, reportaron que los pacientes con BHP moderado (1-5 L), tuvieron mortalidad de 26%, aquellos con BHP entre 5 y 10 L tuvieron mortalidad de 38% y aquellos con BHP mayor de 10 L fallecieron en el 50% de los casos. Además, los pacientes con balance hídrico negativo al día 4 de estudio tuvieron menos días de ventilación mecánica y menor tiempo de estancia hospitalaria. El balance de líquidos negativo acumulado a los 4 días se asoció con baja mortalidad hospitalaria (OR = 0.50, IC95% 0.28-0.89, $p < 0.001$), mayor número de días libres del ventilador y menos días de estancia UCI. También hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que recibieron vasopresores. Para el día 4, el uso de vasopresores fue más frecuente en el grupo con balance hídrico positivo en comparación con el grupo de balance negativo: 27% vs 7%, respectivamente, con $p < 0.01$. En nuestro estudio encontramos resultados similares en cuanto a la asociación entre BHP y mayor mortalidad, así como el uso de vasopresor.

Cordemans y colaboradores ⁽²⁸⁾ evaluaron la asociación entre el balance negativo de líquidos y la presencia de disfunción orgánica, el uso de vasopresores, la duración de la ventilación mecánica, la estancia en la UCI y hospitalaria y la mortalidad, en 57 casos de LPA y 123 controles. En el grupo de casos el balance hídrico diario fue significativamente menor, mientras que el balance acumulado fue significativamente mayor en los controles. La función respiratoria mostró mejoría significativa en los pacientes con LPA y restricción de líquido ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de 174.5 ± 84.5 a 274.4 ± 116.9 , $p < 0.001$). La calificación en la escala SOFA posterior a una semana disminuyó también en este grupo y el agua extra pulmonar se redujo de 12.0 ± 6.1 a 10.9 ± 3.2 mL/kg ($p = 0.021$). Un total de 44 (38.6%) pacientes fallecieron al día 28 (49.1% en el grupo de casos y 28.1% en los controles, $p = 0.034$). El tiempo de estancia en la UCI fue de 37.1 ± 19.9 días en los casos y de 23.6 ± 15 días en los controles ($p = 0.006$). La estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos y la duración de la ventilación mecánica fue de 25.5 ± 20.2 días en los casos contra 14.6 ± 10.7 días en los controles ($p = 0.020$). En este estudio se demostró que es factible mantener un balance hídrico negativo en pacientes con LPA sin compromiso de la función orgánica, que hubo mejoría de la oxigenación que se tradujo en menor tiempo de ventilación mecánica, así como de estancia en la UCI y reducción de la mortalidad a 28 días. En nuestro estudio encontramos resultados similares entre los grupos con BHP bajo y alto, con excepción de la disminución del puntaje en las escalas de gravedad de la enfermedad.

Para el caso del desarrollo de lesión pulmonar en sus dos estadios de gravedad, no hay evidencia disponible que identifique a la hipervolemia como factor de riesgo

para su desarrollo. Chang y colaboradores, ⁽²³⁾ a través de una cohorte retrospectiva, analizaron la relación entre el volumen de líquidos administrados y el desarrollo de SIRA en 296 pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico. Únicamente el 25.3% de ellos desarrolló SIRA y se concluyó que no hubo una asociación significativa entre el volumen de líquido administrado en las primeras 24 horas y el desarrollo de SIRA (OR = 1.05, IC95% 0.95 -1.18).

En 2015, Grissom y colaboradores ⁽²⁹⁾ publicaron el estudio FACCT Trial Lite, en el cual compararon de manera retrospectiva el pronóstico derivado de varias estrategias de manejo hídrico: la manera conservadora contra liberal derivada del estudio de Wheeler y colaboradores ⁽¹³⁾ conocido como FACCT Trial, comparado contra un método conservador simplificado. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en el balance hídrico acumulado entre las tres estrategias: 1,918 ± 323 mL para el estandarizado, -136 ± 491 mL para el conservador y 6,992 ± 502 mL para el liberal (p <0.001). La mortalidad entre los grupos no fue diferente (24% en el estudio FACCT Trial Lite contra 25% en el estudio FACCT Trial conservador y liberal, p = 0.84). Los días libres de ventilador fueron equivalentes tanto en la estrategia conservadora como en la estandarizada, con un promedio de 14 ± 0.5 días, pero marcadamente diferente en la estrategia liberal, con 12.1 ± 0.5 días (p <0.007). No se presentó falla renal en el estudio FACCT Trial Lite debido a la restricción de líquidos. Resultados similares se observaron en los dos grupos analizados, con la diferencia que el manejo de líquidos para ambos grupos fue a discreción del médico tratante.

CONCLUSIONES

Los pacientes con BHP bajo tienen mayor sobrevida en comparación con los pacientes con BHP alto.

En los pacientes con LPA/SIRA, el balance hídrico positivo $>1,433$ mL a las 48 horas, es un factor de riesgo independiente de muerte.

REFERENCIAS

1. Blank R, Napolitano L. Epidemiology of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011;27:439-58.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
3. Murray J, Matthay M, Luce J, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:720-3.
4. Warren L, Matthay M. The acute distress syndrome. *N Eng J Med* 2000;342:1334-49.
5. Raghavendran K, Napolitano L. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011;27:429-37.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The american-european consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
7. Charmaine A. Martin L, Martin G. Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2004;10:13-7.
8. Martin G. Review: fluid management in acute lung injury and ARDS. *J Crit Care* 2012;16:12-8.
9. Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ARDS. *Ann Intensive Care* 2011;1:16.
10. Murphy C, Schramm G, Doherty J, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009;136:102-9.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy collaborative

- group. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
12. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2012;41:580-637.
 13. Wheeler A, Bernard G, Thompson T, et al. Comparison of two fluid management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006;354:2564-75.
 14. Rivers, E. Fluid management strategies in acute lung injury - liberal, conservative, or both? N Eng J Med 2006;10:1-3.
 15. Aman J, Groeneveld JP, Van NG. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. Crit Care Med 2012; 40:793–799.
 16. LeTourneau J, Pinney J, Phillips C. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk. Crit Care Med 2012;40:1-8.
 17. Kathleen D, Thompson T, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. Crit Care Med 2011;39:2665-71.
 18. Bagshawa S, Bellomo R. The influence of volume management on outcome. Curr Opin Crit Care 2007;13:541-8.
 19. Roserberg A, Dechert R, Park P, et al. Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. J Care Med 2009;24:35-46.
 20. Boyd J, Forbes J, Nakada T, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive

fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.

21. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest* 2005;128:3098-108.
22. Murphy C, Schramm G, Doherty J, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009;136:102-9.
23. Chang D, Huynh R, Sandoval E, et al. Volume of fluids administered during resuscitation for severe sepsis and septic shock and the development of the acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 2014;29:1011-5.
24. Cuthbertson D, Angeles V, León M. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942;239:433-6.
25. Knaus W, Draper E, Wagner D, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
26. Vincent J, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
27. Su C, Jyh KKS, Chen H. Review: acute respiratory distress syndrome and lung injury: pathogenetic mechanism and therapeutic implication. *J Crit Care Med* 2012;1:50-60.
28. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel S, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care* 2012;2(Suppl 1):S15.

29. Grissom C, Hirshberg E, Dickerson J, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2015;43:288-95.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación En Salud
Carta de Consentimiento Informado Para Participar en Protocolos de Investigación

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación: Magnitud del balance hídrico positivo y su asociación con la mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el número: _____.

El objetivo del estudio es explorar la asociación entre la magnitud del balance hídrico positivo y la mortalidad en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en aceptar que se obtenga información de mi expediente clínico con respecto al balance de líquidos para verificar el impacto de este sobre la mortalidad de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre la presencia de posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador responsable me ha dado las seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados de forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente o familiar responsable

Nombre y firma de investigador principal

Nombre y firma de testigo

Nombre y firma de testigo

Número (s) telefónico (s) a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 5724 5900, extensión 23137.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional La Raza
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Unidad de Cuidados Intensivos

**Magnitud del Balance Hídrico Positivo y su Asociación con la Mortalidad en
Pacientes con Lesión Pulmonar Aguda y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria
Aguda**

Hoja de Recolección de Datos

No: _____ Nombre: _____
Edad: _____

Género: _____
Dx. de ingreso: _____

Fecha de ingreso a la UCI: _____ APACHE II: _____ SOFA:

Ventilación mecánica: Si _____ No _____ Fecha de inicio de la VM:

Dopamina: Si _____ No _____ Dosis: _____ μ /kg/min

Dobutamina: Si _____ No _____ Dosis: _____ μ /kg/min

Norepinefrina: Si _____ No _____ Dosis: _____ μ /kg/min

Ingresos de líquidos durante las primeras 72 horas de estancia en la UCI: _____ ml.

Egresos de líquidos durante las primeras 72 horas de estancia en la UCI: _____ ml.

Balance hídrico: _____ ml.

Fecha de retiro de la VM: _____ Fecha de egreso de la UCI: _____

Días de estancia en la UCI: _____ Defunción a los 28 días: Si _____ No _____