



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**“ASOCIACIÓN DE BALANCE HÍDRICO CON AGUA EXTRAVASCULAR
PULMONAR INDEXADA EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA
Sandybell Sosa Santos

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol

México, Ciudad de México Julio 2019



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.

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZALEZ
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA CRITICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. LUIS ANTONIO GORORDO DEL SOL
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

Dr. Marcos Amezcua Gutierrez

Médico adscrito del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Juárez de México

Dr. Jorge Alberto Castañón González.

Jefe de Servicio y titular de Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Juárez de México

Dr. Guillermo David Hernández López.

Medico Adscrito de Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Juárez de México.

Dr. Luis Antonio Gorordo Delsol.

Medico adscrito de Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Juárez de México

A mis compañeros.

A todo el personal del servicio de Unidad de Cuidados Intensivos de Hospital Juárez de México

INDICE

I.	RESUMEN	6
II.	ANTECEDENTES.....	7
III.	MARCO TEORICO.....	9
IV.	JUSTIFICACION.....	13
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	14
VI.	OBJETIVOS	15
VII.	METODOLOGIA	16
VIII.	RECURSOS.....	18
IX.	ASPECTICOS ÉTICOS Y LEGALES.....	18
X.	CRONOGRAMA.....	19
XI.	RESULTADOS	20
XII.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	25
XIII.	CONCLUSIONES.....	26
XIV.	BIBLIOGRAFIA.....	27

I. TITULO

**“ASOCIACIÓN DE BALANCE HÍDRICO CON AGUA EXTRAVASCULAR PULMONAR
INDEXADA EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS”**

RESUMEN

Introducción:

Se ha documentado que en los pacientes críticos el balance hídrico positivo está asociado con una mayor mortalidad (HR 1.014 por ml/kg) por lo que la administración de fluidos, a pesar de ser básica en la reanimación hídrica de un paciente en estado de choque, debe ser evaluada e individualizada. De la misma manera en los pacientes críticos con síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), el agua extravascular pulmonar (ELW), estimada por termodilución transpulmonar (TDTP); ha sido una de las variables independientes de mortalidad por lo que se desea realizar un estudio en el grupo de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México; que hayan tenido monitoreo hemodinámico por TDTP, con medición de ELWI, y establecer una asociación con el balance hídrico global.

Objetivo:

Se determinará y analizará la relación que existe entre el balance hídrico al ingreso a UCI y el agua extravascular pulmonar, medida a través de termodilución transpulmonar, en pacientes a los que se realice monitoreo hemodinámico con método de termodilución transpulmonar en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México

Metodología:

Se realizará un estudio retrospectivo, de cohortes, analítico, en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del H.J.M. analizando la relación entre el balance hídrico al momento de ingreso y el comportamiento del Índice de Agua Extravascular Pulmonar estimada a través de termodilución transpulmonar en tres mediciones, al inicio de la monitorización, a las 24 y 48 horas.

II. ANTECEDENTES

Desde el siglo XVII se describió la administración intravenosa como nuevo procedimiento para administración de fármacos, las primeras inyecciones de sustancias por esta vías, fueron realizadas con fines experimentales y no terapéuticos, no fue hasta 1843 que George Bernard logró introducir soluciones de azúcar en animales, posteriormente hasta la ultima parte del siglo XIX y a lo largo del siglo XX cuando se desarrolló la terapia intravenosa con soluciones basadas en electrolitos y osmolaridad similar a la fisiológica. Cuando se administra de manera correcta y por la razones correctas la terapia hidrica intravenosa puede salvar vidas, sin embargo en pacientes criticamente enfermos la combinación de un balance hidrico global aumentado y la disminución de la uresis resulta en acumulación excesiva de liquido que concluye en un balance hídrico global acumulado positivo, que desde el estudio retrospectivo VASST (Vasopressin in Septic Shock Trial) del 2008¹ demostró que un balance hídrico positivo promedio de +4.2L a las 12 horas mostraba un incremento en la mortalidad, posteriormente se han realizados diversos estudios prospectivos desde períodos intraoperatorios así como relacionados con choque séptico demostrando el aumento de mortalidad según un aumento de balance hídrico al 10% del agua corporal total. La termodilución transpulmonar y la medición del agua extravascular pulmonar fue medida de manera inicial en cadáveres de animales, posteriormente midiendo el peso seco de los pulmones de pacientes en estado crítico que fallecieron².

Dicha medición, progresivamente fue tomando auge ya que se ha documentado al día de hoy, que es un factor pronóstico y de mortalidad para los pacientes en las unidades de cuidados intensivos.

En especial toma mayor importancia en aquel grupo de pacientes que se encuentran en estado de choque con aumento en la necesidad de fármacos vasoactivos, que en común cuentan con balances hídricos positivos como resultado de la reanimación en su estancia intrahospitalaria, tal es el caso de los pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), ya que en particular, este grupo de pacientes presenta aumento en la cantidad de agua pulmonar debido al incremento de la permeabilidad capilar, todo esto como resultado del estado inflamatorio persistente del paciente, tanto como de la enfermedad principal, así como de la reanimación y ventilación mecánica.

A través del tiempo se ha documentado diferentes modos de tratar de medir el ELW, entre ellos desde la gravimetría directa, considerando también la radiografía de tórax y ahora en nuestros tiempos el ultrasonido pulmonar y la termodilución transpulmonar (TDTP), la cual se ha considerado como una herramienta del monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo que ha sido relacionada satisfactoriamente con el cáteter de flotación, teniendo la ventaja de que la TDTP aporta otro tipo de variables, entre ellos de precarga, contractilidad y poscarga, para el adecuado monitoreo del paciente en estado crítico.³

III. MARCO TEÓRICO

La sepsis es considerada una respuesta inflamatoria disregulada entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios ante una infección. La sepsis está asociada a un déficit de volumen sanguíneo efectivo, resultado de una disminución de los ingresos, aumento de las pérdidas y de manera especial a un estado de fuga capilar persistente. La lesión inflamatoria aguda induce un estado de disfunción microcirculatoria y se caracteriza por una disfunción endotelial que promueve la fuga capilar llevando a un aumento de la presión hidrostática microvascular y disminución de la presión oncótica que lleva a un estado de vasodilatación persistente en donde, de manera inicial, el manejo debe iniciarse con una terapia de fluidos con metas dirigidas, sin embargo la sobre-resucitación puede promover la acumulación de fluidos y por lo tanto la sobrecarga hídrica.

En los pacientes críticamente enfermos con sepsis un balance hídrico persistentemente positivo es fuertemente asociado a un aumento en el riesgo de muerte. Una asociación positiva entre el balance hídrico y la mortalidad está bien establecido, en un estudio realizado en el Hospital Universitario Erasme de Bruselas⁴ los ingresos diarios fueron mayores en los no-sobrevivientes que en los sobrevivientes (59 ± 24 ml/kg vs 48 ± 23 ml/kg, $p = 0.03$) sin embargo, los egresos fueron similares. Como resultado, el balance diario fue el doble en pacientes no sobrevivientes que en los sobrevivientes (29 ± 22 vs 13 ± 19 ml/kg, $p < 0.001$), por lo tanto se concluyó que un balance positivo es un factor independiente de mortalidad (RR 1.014 [1.007-1.022] por cada ml/kg de aumento, $p < 0.001$).

El agua extravascular pulmonar (EVLW) es la cantidad de agua que está contenida en los pulmones, fuera de la vasculatura pulmonar. Corresponde a la suma del fluido intersticial, intracelular, alveolar y linfático, sin incluir los derrames pleurales. Un aumento en el EVLW es una pauta fisiopatológica para el desarrollo de un aumento en la presión hidrostática pulmonar y el síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), sin embargo no es el único concepto clínico en donde se encuentra afectado, en los pacientes con choque séptico y críticamente enfermos se ha observado un aumento en la permeabilidad de la barrera alveolocapilar, lo que conlleva a un aumento del ELVW⁵.

En el pulmón normal, el valor del EVLW normal indexado al peso corporal (EVLWI), que resulta del equilibrio entre la fuga de líquido y el drenaje linfático, es < 7 ml / kg de peso corporal⁶. En

una serie de 534 pulmones normales, Tagami y sus colegas informaron un valor de EVLWI de $7.3 \pm 2.8 \text{ mL / kg}^7$, lo que sugiere que los valores normales de EVLWI pueden ser $<10 \text{ mL / kg}$.

Para preservar su función de oxigenación, los pulmones deben mantenerse secos⁸. Fisiológicamente, hay una fuga normal de líquido y solutos desde los microvasos pulmonares hacia el tejido intersticial pulmonar. El líquido y los solutos no llegan a los alvéolos debido a las uniones estrechas del epitelio alveolar. Esta filtración neta hacia el exterior de microvessels al intersticio se rige por la ley de Starling, que incluye principalmente el gradiente de presiones hidrostáticas y oncóticas entre los espacios vasculares e intersticiales y el coeficiente de filtración de la barrera alveolocapilar⁸⁻¹⁰. El volumen de EVLW está estrictamente controlado por el sistema de drenaje linfático, que constantemente elimina EVLW del tejido intersticial y lo vierte en la vena cava superior a través del conducto torácico. En el pulmón normal, el valor del EVLW normal indexado al peso corporal (EVLWI), que resulta del equilibrio entre la fuga de líquido y el drenaje linfático, es $<7 \text{ ml / kg}$ de peso corporal [9]. En una serie de 534 pulmones normales, Tagami y sus colegas informaron un valor de EVLWI de $7.3 \pm 2.8 \text{ mL / kg}^6$, lo que sugiere que los valores normales de EVLWI pueden ser $<10 \text{ mL / kg}$.

No hay criterios de diagnóstico previos para ARDS que hayan incluido medidas de EVLW. Hubo una mortalidad significativamente reducida entre el 27% de los pacientes con ARDS con EVLW consistentemente bajo en comparación con los pacientes con ARDS con EVLW alto (0/4 versus 7/11, $P = 0.03$). El grupo EVLW alto tuvo un puntaje APACHE II significativamente mayor que el grupo con bajo EVLW (25.9 ± 6.3 versus 18.5 ± 3.3 ; $P = 0.05$), aunque las diferencias en el puntaje APACHE II representaron menos del 10% de las diferencias en EVLW por regresión univariante análisis. Si el EVLW se sustituyó por infiltrados radiográficos bilaterales en el diagnóstico de AECC. Varios estudios iniciales de pacientes críticamente enfermos con edema pulmonar informaron que las radiografías de tórax en serie no fueron útiles para estimar el absoluto o los cambios en el EVLW¹¹.

Durante muchos años se han bucado técnicas de medición del ELVW, la dilución térmica-colorante es el abordaje más usado, en donde un indicador difusible libre (“frío”) y un indicador unido a plasma (indocianina verde [ICG]) son inyectados de manera simultánea, esta técnica ha sido valorada en experimentos animales usando gravimetría y en humanos usando técnicas de radionucleósidos¹².

En el 2002 un estudio realizado por Sakka et al¹³ el agua extravascular pulmonar fue un predictor independiente de supervivencia en pacientes críticamente enfermos se analizaron 373 pacientes en donde el EVLW fue significativamente mayor en paciente no sobrevivientes que en los sobrevivientes (media de 14.3 ml/kg vs 10.2 ml/kg $p > 0.001$), un punto de corte establecido > 6.5 ml/kg resultó en una sensibilidad de 69.4% y especificidad de 50.8%. Sin embargo el valor máximo o acumulativo del EVLW durante la estancia hospitalaria de un paciente críticamente enfermo no puede tener un comportamiento lineal ni ser predecido en 24 horas de estancia, por lo tanto al evaluación de cambios tempranos en el agua vascular pulmonar indexada (EVLWi) puede ser más útil para la correcta evaluación de la condición fisiopatológica del paciente, en un estudio multicéntrico prospectivo conducido en Japón por Tagami et al¹⁴ se evaluaron 192 pacientes con diagnóstico de SDRA se encontró que una reducción de los valores de EVLWi fue significativamente mayor en sobrevivientes que en nosobrevivientes (3.0 vs -0.3 ml/kg, $p = 0.006$). La edad, máximo y Δ -SOFA así como Δ -EVLWi fueron predictores independientes de supervivencia de acuerdo al modelo relativo proporcional de Cox. Los pacientes con un Δ -EVLWi > 2.8 tuvieron una incidencia de supervivencia significativamente más alta que los pacientes con Δ -EVLWi ≤ 2.8 , por lo tanto una reducción en el EVLWi durante las primeras 48 horas de SDRA puede estar asociada a una mejoría en la supervivencia a 28 días.

Para evitar la sobrecarga de fluidos en los pacientes críticamente enfermos, los líquidos deben administrarse solo si la respuesta de precarga ha sido evaluada por los índices apropiados. Además, también se debe considerar el riesgo de fluidoterapia. EVLW indica el volumen de agua que ya se ha filtrado hacia el intersticio pulmonar y los alvéolos, mientras que el índice de permeabilidad vascular pulmonar indica a priori el riesgo de fuga. En pacientes con SDRA, si el EVLW y el índice de permeabilidad vascular pulmonar (IPVP) son mucho más altos que sus valores normales, la administración de fluidos debe ser lo más restringida posible¹⁵.

En el contexto del ARDS, se ha informado que la gestión basada en protocolos que incluyen mediciones EVLW es segura, conduce a un menor balance de líquidos acumulados¹⁶, disminuye la mortalidad en la UCI y reduce la duración de la ventilación y estancia en la UCI¹⁷

Es indudable el valor pronóstico del balance hídrico y del valor de EVLW en los pacientes críticamente enfermos, ambos como un factor independiente de mortalidad, sin embargo al

momento no se ha analizado la relación que existe entre ambos, ya que fisiopatológicamente tienen un mismo origen en la disrupción de la membrana alveolocapilar y disfunción endotelial llevando a la fuga capilar, el comportamiento de cada uno en el paciente críticamente enfermo ha sido evaluado de manera independiente, en un estudio observacional de 123 pacientes ventilados realizado en Bélgica¹⁸ se observó el comportamiento del cambio máximo de EVLW ($\Delta_{\max}\text{EVLW}$), el índice de fuga capilar (CLI), la presión intrabdominal media (IAPmedia) y el manejo tardío conservador de fluidos. En este estudio se demostró que un incremento persistente del índice de fuga capilar, el EVLWi y el balance hídrico están asociados a un pobre desenlace, el mejor predictor de mortalidad fue un EVLWi_{\max} con un punto de corte >11 ml/kg con una sensibilidad de 60% y una especificidad 57%, así mismo un $\Delta_{\max}\text{EVLW}$ fue significativamente menor si se iniciaba un manejo conservador de fluidos (-2.4 ± 4.8 vs 1.0 ± 5.5 ml/kg, $p= 0.001$) y en sobrevivientes. El mejor punto de corte para $\Delta_{\max}\text{EVLW}$ como valor predictivo de buen desenlace fue de <-2 ml/kg mostrando una sensibilidad de 74% y una especificidad de 78% con un valor predictivo positivo de 75%. Encontrando una correlación entre ambos valores como riesgo relativo asociados a disfunción orgánica y pobre pronóstico.

Actualmente en los pacientes hipoxémicos la inclusión del EVLW en la decisión de terapia hídrica tiene un alto impacto en la cantidad de fluido administrado, aunque no existe evidencia clara, suena lógico buscar un balance hídrico global negativo siendo guiado por la cantidad de EVLWi y su comportamiento durante la estancia hospitalaria. Existe un estudio observacional de 44 pacientes en donde se analizó el impacto de una estrategia de balance negativo en la función respiratoria, hemodinámica y renal¹⁹. Se observó que en grupo de pacientes con balance hídrico negativo el EVLW descendió de 14 a 10 ml/kg ($p>0.001$), así mismo se observó mejoría en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, niveles de PEEP, presión plateau e índice de permeabilidad vascular pulmonar. Los pacientes que lograron un balance hídrico negativo presentaron mejoría en la función respiratoria así como una significativa reducción del EVLWi. Por lo tanto se puede concluir que en los pacientes críticamente enfermos los balances hídricos negativos disminuyen la presión capilar pulmonar por lo tanto disminuyen el valor de EVLWi pudiendo dar lugar a una correlación entre ambos valores, por lo que realizar un estudio entre la asociación del balance hídrico y el valor de EVLWi puede arrojar nuevos patrones de análisis en el manejo de fluidos así como llevar un protocolo de restricción hídrica basado en valores de EVLWi.

IV. JUSTIFICACION

Pacientes que ingresan en la UCI del HJM, presentan falla organica multiple, en su amplia mayoría, del tipo pulmonar, Hemodinamica y renal, siendo el choque septico, tanto de origen pulmonar como no pulmonar de las principales causas de mortalidad, asi mismo estos pacientes se caracterizan por mayores intervenciones, entre estas reanimación hídrica con soluciones cristaloides sin contar con monitereo hemodinamico, por lo que a su ingreso a la UCI los pacientes presentan datos de sobrecarga hidrica. Con el uso de termodilucion transpulmonar, se puede realizar el analisis de variables hemodinamicas como Gasto Cardiaco, Volumen sistólico y de otras variables tanto de precarga, contractilidad y poscarga, entre ellas, Indice de permeabilidad Vascular Pulmonar, Agua Extravascular Pulmonar Indexada.

Tanto la sobrecarga hidrica como el aumento del agua extravascular pulmonar indexada han demostrado relacion directa con la mortalidad asi como aumento de la Ventilacion Mecanica Invasiva, por lo que un adecuado analisis de dichas variables, asi como intervenciones farmacologicas y no farmacologicas optimas, pueden reducir la mortalidad, dias de VMI, asi como estancia en UCI.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- ¿Existe asociación entre el balance hidrico y el agua vascular extrapulmonar indexada que presentan los pacientes criticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juarez de Mexico?

VI. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Describir la asociación entre el balance hidrico y el agua extravascular pulmonar indexada en pacientes criticamente enfermos en la Unidad de Cuidados Intensivos de los pacientes con monitoreo hemodinamico continuo con el metodo de termodilucion transpulmonar

- **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Describir la asociación entre balance hidrico y dias de ventilación mecánica
2. Describir la asociación entre balance hídrico y dias de estancia en UCI
3. Describir la asociación entre balance hídrico y mortalidad

VII. METODOLOGIA

Se recolectaran datos de los expedientes de pacientes ingresados a la UCI del HJM del 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2018, con monitoreo hemodinamico por termodilucion transpulmonar y balance hidrico disponible en el registro clínico de ingreso; se capturarán las variables abajo descritas en Microsoft Excel ® y se utilizará estadística descriptiva para el análisis de las variables demográficas y desenlaces buscados.

7.1 Diseño de la investigacion

- **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio de cohorte, retrospectivo, analítico

- **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

Todos los expedientes de pacientes que hayan tenido monitoreo de Termodilucion Transpulmonar y cuantificacion de Balance Hidrico global

- **TIEMPO Y ESPACIO**

Servicio: Unidad de Cuidados Intensivos

Tiempo: 1 de abril de 2017 al 31 de abril de 2019

Lugar: Hospital Juarez de Mexico, Ciudad de Mexico

- **TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo no probabilístico, con muestra consecutiva en el periodo de tiempo analizado

7.2 Definicion de la Poblacion

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes adultos admitidos a la UCI en el periodo de 1 de abril de 2017 al 31 de abril de 2019
- Pacientes con monitoreo hemodinamico por termodilución transpulmonar
- Pacientes con balance hidrico global disponible

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Ninguno

- **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Expedientes con falta de registro de datos

7.3 Definición de Variables

Variable	Definición	Unidad	Tipo
Edad	Años cumplidos a la fecha de ingreso	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Sexo fenotípico observado durante la exploración física	Femenino / Masculino	Cualitativa
Peso	Kilogramos de peso medidos por balcula al ingreso	Kilogramos	Cuantitativa
Talla	Metros de estatura medidos por flexometro al ingreso	Metros	Cuantitativa
IMC	Asociación entre peso y talla para clasificacion de obesidad	Kg/m ²	Cuantitativa
Diagnóstico	Análisis clínico por el que se identifica una enfermedad, entidad nosológica o síndrome patológico	No aplica	Cualitativa
Balance Hidrico	Relación de ingresos y egresos de terapia hídrica y resultado global	L/día	Cuantitativa
ELVWi	Agua extravascular pulmonar indexada medida por termodilución transpulmonar	ml/kg	Cuantitativa
PVPi	Indice de Permeabilidad Vascolar Pulmonar medido por termodilucion transpulmonar	No aplica	Cuantitativa
Dias de Ventilación Mecánica	Duración de apoyo mecánica ventilatorio invasivo	Días	Cuantitativa
Dias de Estancia en UCI	Duración de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos	Días	Cuantitativa
Mortalidad	Pacientes que fallecen durante su estancia hospitalaria	No Aplica	Cualitativa

7.4 Técnicas, Instrumentos Y Procedimientos De Recolección De La Información.

- Hoja de captura de datos

VIII. RECURSOS

INFRAESTRUCTURA

- Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Juárez de México
- Expedientes de los pacientes

RECURSOS HUMANOS

- Personal medico

IX. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES

En este estudio no se manejaran datos de identificación personal, sin embargo cualquier información tomada de los expedientes a analizar se registra bajo las siguientes normas y reglamentos, tanto de carácter institucional como de índole federal, fundamentado en los artículos 6° Base A y 16 segundo párrafo de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 3°, fracción XXXIII, 4°, 16, 17 y 18 de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados ; 1° y 37, fracción XXII de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal ; Primero, Tercero y Décimo Tercero del Decreto por el que se establece la Ventanilla Única Nacional para los Trámites e Información del Gobierno; las disposiciones Tercera, Cuarta, fracciones I y II las Disposiciones Generales para la implementación, operación y funcionamiento de la Ventanilla Única Nacional, y el artículo 34, fracción XVI del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública.

X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha
Registro de protocolo	Marzo 2019
Solicitud de expedientes	Marzo 2019
Recolección de datos	Marzo 2019
Análisis de datos	Abril 2019
Análisis de resultados	Junio 2019
Ensamble de manuscrito y discusión	Julio 2019

XI. RESULTADOS

Se integraron 20 expedientes que completaron el 100% de los datos que se requerían para el análisis estadístico, con un monitoreo hemodinámico invasivo a través de termodilución transpulmonar durante 72 horas se realizó monitorización de balance hídrico parcial y global así como medición de agua extravascular pulmonar indexada (EVLWi). Se utilizó cálculo de OR con intervalo de confianza (IC) de 95% considerando $p \leq 0.05$ como significativa, para el análisis de las variables cuantitativas continuas se utilizó diferencia de medias por prueba de t de Student para poblaciones independientes, de 2 colas y considerando $p \leq 0.05$ como significativa.

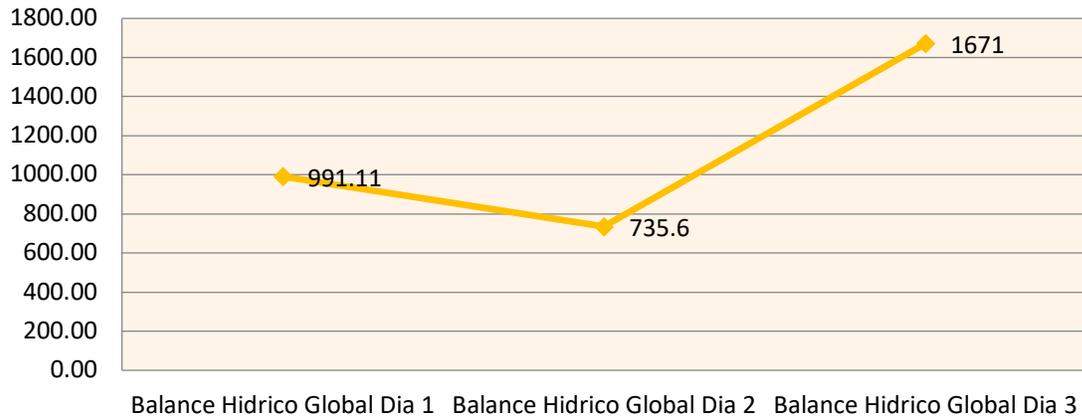
Se observó que no hubo diferencia significativa entre las medias de edad, IMC y balances hídricos diarios acumulados en el día 1, 2 y 3 (tabla 1), para el sexo femenino se obtuvo OR 1.4000 IC 95% 0.2316 a 8.646, $p = 0.7140$) y para etiología pulmonar vs extrapulmonar del SDRA se obtuvo OR 5.62 (95% IC 0.7469 a 42.3607, $p = 0.0936$), encontrando que sexo y etiología no son factores de riesgo significativos para mortalidad a 30 días.

En relación al ELWi e iPVP de los días 1, 2 y 3 respectivamente, se encontró que ambos valores fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron en los siguientes 30 días, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

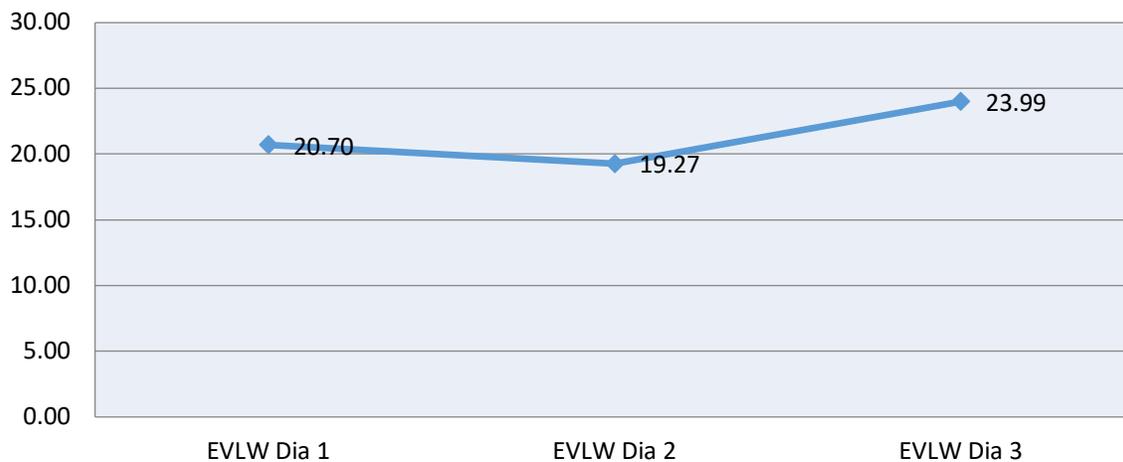
VARIABLE	NO SOBREVIVIENTES (n=9)	SOBREVIVIENTES (n=11)	p
Edad	41.56	39.18	0.3538
Sexo			
Masculino	5	7	0.7140
Femenino	4	4	
IMC	31.61	29.05	0.1402
Diagnostico			
Pulmonar	5	2	0.936
No Pulmonar	4	9	
Balance Hidrico Global Dia 1	991.11	3212.17	0.1238
Balance Hidrico Global Dia 2	735.6	1946.54	0.2947
Balance Hidrico Global Dia 3	1671	1439.08	0.4663
EVLW Dia 1	20.70	10.03	0.0041
EVLW Dia 2	19.27	10.55	0.0043
EVLW Dia 3	23.99	10.38	0.0054

Balance Hídrico Global No Sobrevivientes

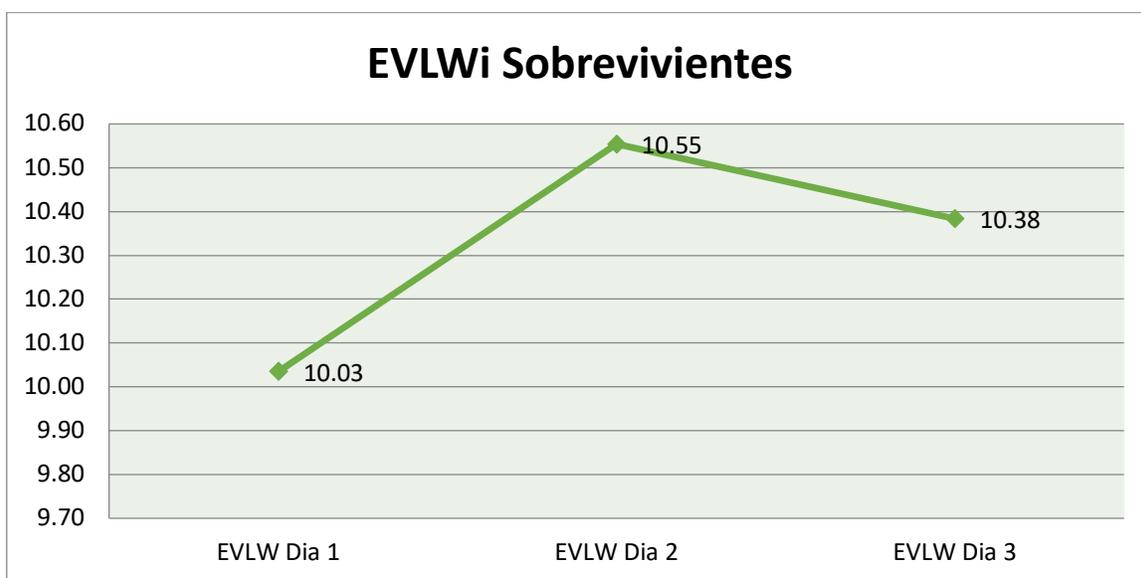
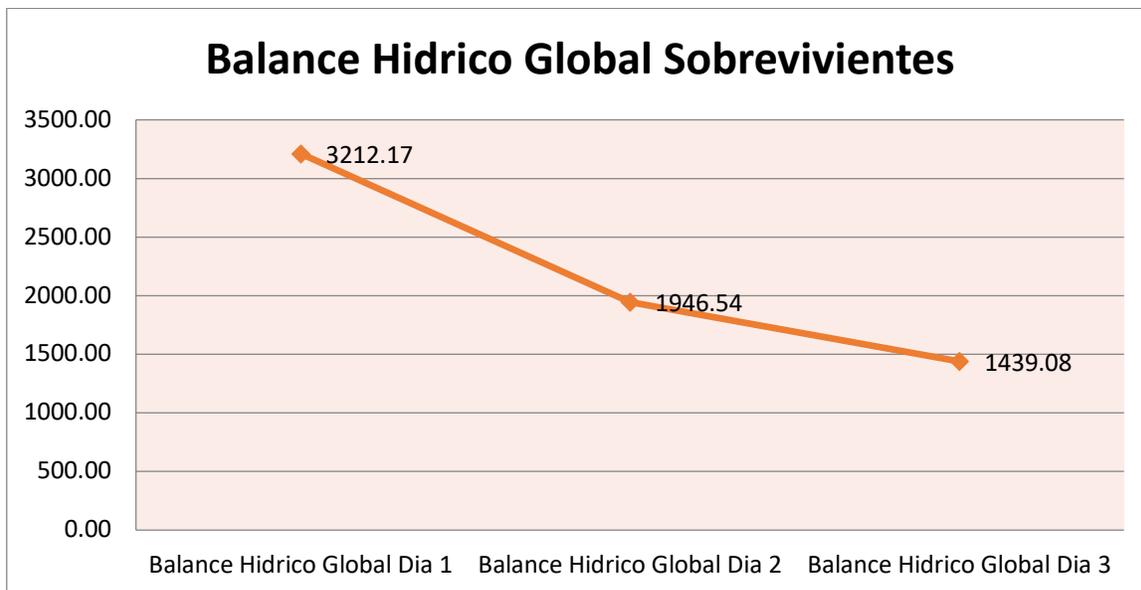


En cuanto al comportamiento del agua extravascular pulmonar indexada se observó que en los pacientes no sobrevivientes permanecía en valores superiores a 11 ml/kg en las 72 horas de estancia. Se estableció un valor de corte >11 ml/kg, y fue asociada a una mayor mortalidad; en las primeras 24 horas con un OR 36 (95% IC 2.7210 a 476.2989, $p = 0.0065$), a las 48 horas con OR 20 (95% IC 1.4161-282.4627, $p = 0.0266$) y a las 72 horas con OR 19.2857 (95% IC 0.7977-466.2641 $p = 0.0686$).

EVLWi No Sobrevivientes

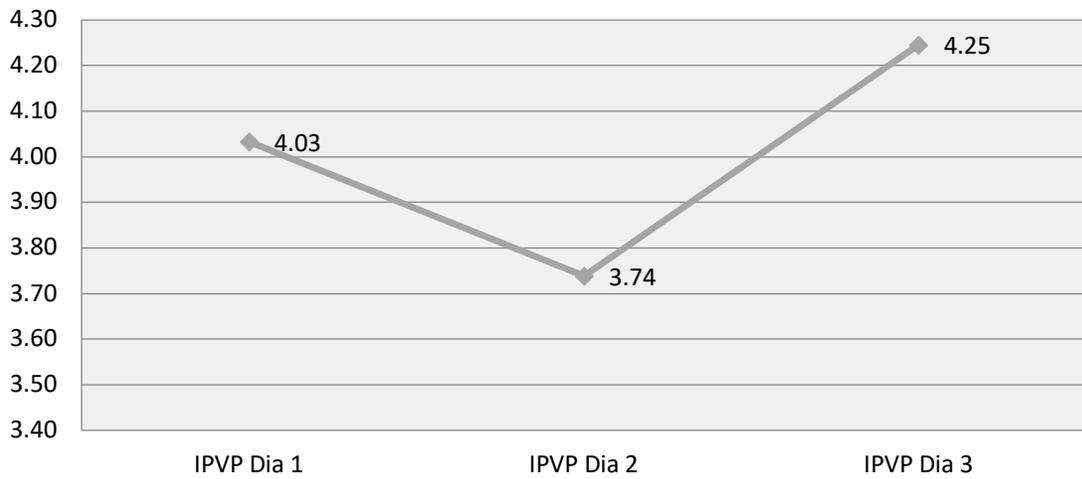


En los pacientes sobrevivientes se observó un delta de disminución del agua extravascular pulmonar entre los días 1 y 2 así como los días 2 y 3 mayor a 500 ml por día, de la misma manera se cuantifico el EVLWi permanenciando en niveles menores a 11 ml/kg.

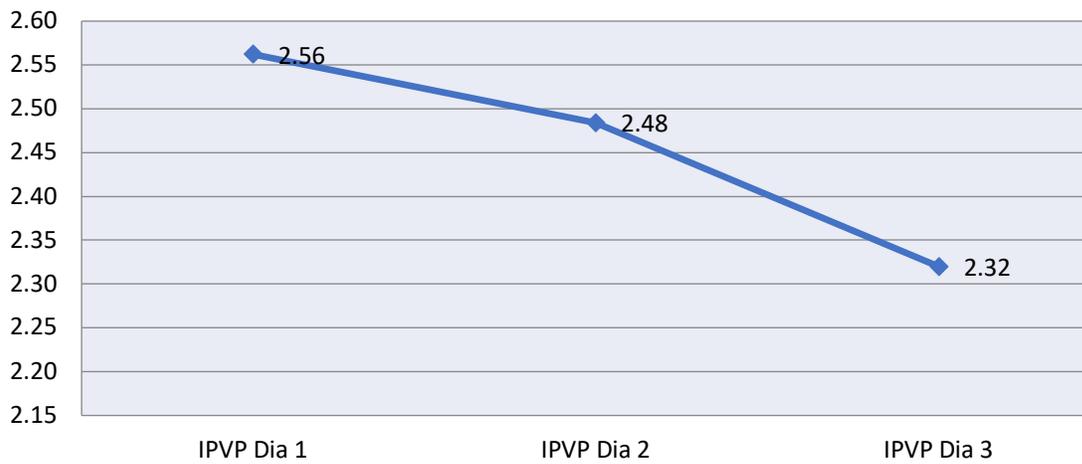


En cuanto al índice de permeabilidad vascular pulmonar (IPVP) se observa un notable aumento en los pacientes no sobrevivientes (>2) en comparación con los no sobrevivientes (<2). Con un OR 0.82 (95% IC 0.0149 – 45.6968) $p= 0.9257$

IPVP No Sobrevivientes



IPVP Sobrevivientes



XII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, no se observa asociación entre el agua extravascular pulmonar y el balance hídrico acumulado en los primeros 3 días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos al obtener una R_2 de Pearson= 0.01269, a pesar de que no existen estudios similares publicados, el resultado esperado sería encontrar una asociación de acuerdo a los balance hídricos positivos acumulados y el valor positivo de EVLW, sin embargo no existe un punto de corte para asociar estas dos variables. En el 2014 L. Días-Rubia y cols¹⁹ realizaron un estudio observacional de 44 pacientes en donde se realizaron maniobras, de acuerdo al valor de ELVW, para negativizar el balance hídrico. En este estudio se observó una mejoría del índice de PaO_2/FiO_2 así como disminución del valor de EVLW y mejoría en los parámetros ventilatorios en los pacientes que lograron llevarse a un balance hídrico acumulado negativo. En cambio, los pacientes con balance hídrico negativo inicial o positivo sin lograr una negativización no presentaron cambios en parámetros hemodinámicos o metabólicos, similar a nuestro estudio en donde se encontró mejoría en la supervivencia en pacientes con balances hídricos positivos que tuvieron tendencia a la negativización, OR 0.0877 (95% IC 0.0041-466.2647 $p = 0.0686$) en día 1, OR 0.4667 95% CI 0.0369 – 5.9028 $p=0.5561$ en el día 2 y OR 0.5000 95% CI 0.0374-6.6838 $p= 0.6003$) en el día 3. A diferencia de los no sobrevivientes que presentaron balances hídricos positivos persistentemente, sin lograr un valor significativo en el riesgo relativo de mortalidad. Así mismo estos resultados difirieron en lo encontrado por Acheampong y Vicent en el 2015⁴, en este estudio se encontró una mayor mortalidad asociada con un balance hídrico positivo persistente con un HR 1.014 IC 1.007-1.022 por cada ml/kg de balance hídrico acumulado >10% ACT. En este estudio no se encontró dicha asociación, sin embargo las intervenciones realizadas en los pacientes sobrevivientes muestran una clara tendencia a la negativización de los balances hídricos, que al final resultaron en balances hídricos similares a los no sobrevivientes.

Por otro lado en cuanto al EVLW se observó una clara asociación con la mortalidad, desde la tendencia de acuerdo al grupo de sobrevivientes con valores 10.00-10.55 ml/kg y no sobrevivientes con valores de 20-24 ml/kg $p= 0.0041$. De acuerdo a lo reportado en Cordemans y cols.¹⁸ se estableció un valor de corte de EVLW de 11 ml/kg, ya que de acuerdo a su estudio encontraron una mejor predicción de mortalidad con el valor de EVLW máxima con un punto de corte >11 ml/kg sensibilidad de 60% y especificidad de 57% y valor predictivo positivo de 61%, en

este estudio se reporta un OR 36 (95% IC 2.7210 a 476.2989, $p = 0.0065$), a las 48 horas con OR 20 (95% IC 1.4161-282.4627, $p = 0.0266$) y a las 72 horas con OR 19.2857 (95% IC 0.7977-466.2641 $p = 0.0686$). De esta manera se corrobora la clara asociación que existe entre los valores de EVLW mayores a 11 ml/kg y la mortalidad, de acuerdo a este estudio, en sepsis pulmonar y no pulmonar.

En los pacientes sobrevivientes se observó desde su ingreso menores valores de EVLW relacionado con menores valores de IPVP (<2) lo que probablemente se deba a un menor índice de fuga capilar, lo que nos traduce una menor severidad en la respuesta inflamatoria y de endotelopatía inducida por choque. Los valores de IPVP >2 fueron relacionados con una mayor mortalidad con un OR 0.82 (95% IC 0.0149 – 45.6968) $p = 0.9257$.

Es indudable el valor pronóstico del EVLWi medida por termodilución transpulmonar en pacientes sépticos así como del balance hídrico positivo, a pesar de existir escasa información hasta el momento no se ha observado asociación de ambos parámetros, aunque se descarta que exista, es difícil afirmarlo ya que las múltiples intervenciones que se administran para realizar una negativización de los balances hídricos pueden influir en su medida, así como la poca disponibilidad de métodos para medir el EVLWi. Por lo que se deberán realizar más estudios para comprobar la correlación lineal o variable que existe entre estos dos importantes valores predictivos de mortalidad.

XIII. CONCLUSIONES

El EVLWi está estrechamente relacionado con la mortalidad a 30 días de los pacientes críticamente enfermos independientemente del balance hídrico acumulado, sin embargo se necesitan más estudios para concluir un riesgo relativo a la mortalidad.

XIV. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D. Vasopressin versus Norepinephrine infusion in patients with septic shock. *New England Journal of Medicine* 2008 Feb 28;358(9):877-87. doi: 10.1056/NEJMoa067373.
- 2.- Camporota L, De Neef M, Beale R. Extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome: potential clinical value, assumptions and limitations. *Critical Care*. 2012;16(1):114. doi:10.1186/cc11187
- 3.- Jozwiak, M., Teboul, J. L., & Monnet, X. (2015). Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Annals of intensive care*, 5(1), 38.
- 4.- Acheampong, A., & Vincent, J. L. (2015). A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Critical care (London, England)*, 19(1), 251. doi:10.1186/s13054-015-0970-1
- 5.- Chew, M. S., Ihrman, L., During, J., Bergenzaun, L., Ersson, A., Undén, J., Ryden, J., Åkerman, E., ... Larsson, M. (2012). Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock. *Critical care (London, England)*, 16(1), R1. doi:10.1186/cc10599
- 6.- Eichhorn V, Goepfert MS, Eulenburg C, Malbrain ML, Reuter DA. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: a meta-analysis of the literature. *Med Intensiva*. 2012;3:467–474. doi: 10.1016/j.medin.2011.11.014.
- 7.- Michard F, Zarka V, Alaya S. Better characterization of acute lung injury/ARDS using lung water. *Chest*. 2004;3:1166. doi: 10.1378/chest.125.3.1166. author reply 1167.
- 8.- Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. *Eur Respir Rev*. 2009;18:244–52.
- 9.- Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest*. 1999;116:1347–1353. doi: 10.1378/chest.116.5.1347.
- 10.- Brown LM, Calfee CS, Howard JP, Craig TR, Matthay MA, McAuley DF. Comparison of thermodilution measured extravascular lung water with chest radiographic assessment of pulmonary oedema in patients with acute lung injury. *Annals of Intensive Care*. 2013;3:25. doi:10.1186/2110-5820-3-25

11. Mihm FG, Feeley TW, Jamieson SW. Thermal dye double indicator dilution measurement of lung water in man: comparison with gravimetric measurements. *Thorax*. 1987;42:72–76. doi: 10.1136/thx.42.1.72.
- 12.- Mihm FG, Feeley TW, Rosenthal MH, Lewis F. Measurement of extravascular lung water in dogs using the thermal-green dye indicator dilution method. *Anesthesiology*. 1982;57:116–22.
- 13.- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic Value of Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients. *Clinical Investigations of Critical Care CHEST*. 2002; 122(6), 2080–2086. doi:10.1378/chest.122.6.2080
- 14.- Tagami, T., Nakamura, T., Kushimoto, S., Tosa, R., Watanabe, A., Kaneko, T., Fukushima, H., Rinka, H., Kudo, D., Uzu, H., Murai, A., Takatori, M., Izumino, H., Kase, Y., Seo, R., Takahashi, H., Kitazawa, Y., Yamaguchi, J., Sugita, M., Takahashi, H., Kuroki, Y., Kanemura, T., Morisawa, K., Saito, N., Irahara, T., ... Yokota, H. (2014). Early-phase changes of extravascular lung water index as a prognostic indicator in acute respiratory distress syndrome patients. *Annals of intensive care*, 4, 27. doi:10.1186/s13613-014-0027-7
- 15.- Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Critical Care*. 2017;21:147. doi:10.1186/s13054-017-1739-5.
- 16.- Eisenberg PR, Hansbrough JR, Anderson D, Schuster DP. A prospective study of lung water measurements during patient management in an intensive care unit. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(3):662–8. doi: 10.1164/ajrccm/136.3.662
- 17.- Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):111. doi: 10.1186/s13613-016-0216-7
- 18.- Cordemans, C., De Laet, I., Van Regenmortel, N., Schoonheydt, K., Dits, H., Huber, W., & Malbrain, M. L. (2012). Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of intensive care*, 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten), S1. doi:10.1186/2110-5820-2-S1-S1
- 19.- L. Díaz-Rubia, S. Ramos-Sáez, R. Vázquez-Guillamet, F. Guerrero-López, F. Pino-Sánchez, M. García-Delgado, F.J. Gómez-Jiménez, E. Fernández-Mondéjar. Efficacy of an extravascular lung water-driven negative fluid balance protocol. *El Sevier Medicina Intensiva* 2015 Aug-Sep;39(6):345-51. doi: 10.1016/j.medin.2014.07.008