



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

**EFFECTO DEL TIEMPO DE ESTABILIZACIÓN  
HEMODINÁMICA EN LA REANIMACIÓN Y LA  
SOBREVIDA DEL PACIENTE SÉPTICO  
ONCOLÓGICO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
SUBESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:**

**DR. CHRISTIAN ADRIAN JIMENEZ PEREZ**

**DR. LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO**

**DIRECTOR DE TESIS**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2023**



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.

Ciudad de México, Agosto de 2023.

TUTOR DE TESIS

**Dr. Christian Adrián Jiménez Pérez**

Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna - Tesista

Hospital Juárez de México

Secretaría de Salud

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por ser la fuerza invisible e irreconocible por el mundo, de quien provienen mis talentos, gracias por llenarme de luz y alegría. Por regalarme a mi familia en especial a mi madre de ser el mayor motor en mi carrera.

## I. RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La directriz para dar por finalizada la fluidoterapia es conseguir un retorno en la función de órgano blanco; es decir cuando se alcanza la optimización dentro de las etapas de reanimación. La estrategia actual de fluidoterapia consta de 4 etapas, 1) Reanimación 2) Optimización, 3) Estabilización, 4) Evacuación. Las etapas de este proceso implican diferentes tiempos para alcanzarlas, algunas implican horas y otras días, pudiendo estar determinado por las características propias del paciente o la condición aguda subyacente. Este tiempo que se requiere para progresar en cada una de las etapas puede influir en la evolución clínica de los pacientes, por lo que resulta relevante su análisis. Aún se necesitan estudios que validen la fase de estabilización en su temporalidad tanto en aplicación clínica como para fines de investigación.

**METODOLOGÍA:** Se evaluarán pacientes que han requerido reanimación hídrica parenteral previo y al ingreso a UCI en un periodo de 24 horas. Se registraran las características clínicas, de laboratorio y gabinete al ingreso, así como la cantidad de líquidos administrados previo al ingreso a UCI y durante su estancia, el tipo de líquidos administrados y uso de vasopresores, además de registrar el tiempo necesario para alcanzar cada una de las etapas de la reanimación hídrica (reanimación, optimización, estabilización y evacuación). De manera simultánea se registrarán marcadores bioquímicos de perfusión tisular (Lactato, llenado capilar, Presión Venosa Central, Presión Arterial Media). Mediciones realizadas de forma rutinaria a pacientes en UCI. Se evaluarán características y se verificará si influyen en modificar el tiempo en que el paciente alcanza fase de estabilización dentro de estrategia de reanimación hídrica.

**RESULTADOS ESPERADOS Y PERSPECTIVAS:** Determinando un tiempo apropiado para la fase de estabilización estableceremos directrices adicionales en el cuidado inicial del paciente crítico oncológico que requirió reanimación hídrica parenteral. Y valoraremos si logra tener impacto positivo en sobrevida definida por la mortalidad a 30 días; junto con factores asociados para conseguirlo.

## ÍNDICE

I. Introducción	5
II. Planteamiento del Problema	10
III. Justificación	11
IV. Objetivos	12
V.1 Objetivo general	12
V.2 Objetivos particulares	12
V. Hipótesis	13
VI. Materiales y Métodos	14
VI.1 Diseño de la Investigación	14
VI.2 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	14
VII. Variables	16
VIII.1 Cuadro de concentración de variables	16
VIII. Procesamiento de Datos	17
IX. Resultados	18
X. Discusión	22
XI. Conclusión	25
XII. Bibliografía	26

## I. INTRODUCCIÓN.

El número de pacientes con cáncer que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ha sido la principal causa de complicación en pacientes oncológicos. (1) Se han investigado las características y predictores de mortalidad para identificar beneficios del tratamiento en UCI. La mortalidad reportada para pacientes oncológicos con sepsis es de 41.5 a 65.5% en ensayos recientes (27, 28, 29, 30)

Los pacientes que ingresan con una condición aguda a la terapia intensiva, requieren como parte de las intervenciones iniciales y durante su estancia, el soporte hídrico y hemodinámico, el cual se ha propuesto que se alcance con el uso de líquidos de diversas características como los cristaloides y los coloides así como con el apoyo de fármacos vasopresores. La reanimación hídrica es una terapia esencial en el manejo de los pacientes hospitalizados, en especial en aquellos cursando hipovolemia y/o inestabilidad hemodinámica.

Un grupo de pacientes oncológicos que requieren al ingreso de la intensiva de soporte hídrico y hemodinámico, son aquellos con choque séptico o los que se someten a procedimientos quirúrgicos para el retiro de lesiones tumorales.(20) El comportamiento puede ser similar a los pacientes críticos no oncológicos, por lo que se pueden aplicar las mismas estrategias de reanimación hídrica.

El paciente séptico se define como conceptualmente como una "disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección". Operacionalmente, el grupo Sepsis-3 definió como infección asociada a un aumento en la puntuación SOFA de 2 o más puntos. (26)

Actuales guías IFA (International Fluid Academy) para el cuidado de volumen intravascular en cuidados intensivos recalcan el modelo conceptual R.O.S.E. (Reanimación, Optimización, eStabilización y Evacuación) como el abordaje dinámico para fluidoterapia. Subrayando fases o etapas de Optimización y Estabilización; siendo

que cada una requiere un periodo de horas (< 24 horas) y días (< 2 días) respectivamente como predictor independiente de sobrevivencia en UTI. (2)

El modelo conceptual ROSE (Reanimación, Optimización, Estabilización, Evacuación) resume con precisión un enfoque dinámico de la fluidoterapia, maximizando los beneficios y minimizando los daños. Incluso en categorías específicas de pacientes críticos, es decir, con cirugías complejas, la fluidoterapia debe aplicarse con cuidado, considerando la importancia de sus objetivos específicos; manteniendo el suministro periférico de oxígeno, evitando las consecuencias de la sobrecarga de líquidos. (2). Cada una de las etapas tiene sus características particulares, las cuales son:

Fase de reanimación (R) En la primera fase cuando un paciente presenta choque hemodinámico, el objetivo del tratamiento es la reanimación y corrección del choque con la consecución de una presión de perfusión adecuada. Se debe administrar un bolo de líquido rápido (aunque la cantidad exacta puede variar, por lo general 3 a 4 ml/kg administrados durante 10 a 15 min y repetidos cuando sea necesario), normalmente junto con la administración de vasopresores. Paralelamente, se deben realizar procedimientos de emergencia para resolver cualquier causa subyacente obvia, con inicio de monitorización hemodinámica. En esta fase, el objetivo es el manejo temprano de líquidos adecuado y dirigido a objetivos: el balance de líquidos debe ser positivo. (3)

Fase de optimización (O) La fase de optimización comienza cuando el paciente ya no presenta hipovolemia absoluta/relativa manifiesta, acompañado de condición hemodinámicamente inestable. Los fluidos deben administrarse de acuerdo con las necesidades individuales, reevaluarse regularmente, por ejemplo, utilizando técnicas de desafío con fluidos. Las pruebas de fluidos deben realizarse con cuidado, teniendo en cuenta los cuatro componentes esenciales (TROL): tipo de fluido; Tasa (100-200 ml en 10 min); Objetivo (p. ej., presión arterial normal o frecuencia cardíaca); y Límites (p. ej., nivel alto de presión venosa central). (2) el objetivo es aumentar la disponibilidad de oxígeno celular y existe una estrecha ventana de oportunidad para las intervenciones dirigidas al estado hemodinámico. Las mediciones de SvO<sub>2</sub> y los niveles de lactato

pueden ayudar a guiar la terapia, y se debe considerar la monitorización del gasto cardíaco.

Es en presente fase donde se han generado más dudas al no contar con marcadores específicos para detener la administración de líquidos. Dentro de los exámenes de laboratorio, la depuración del lactato en estados de choque, así como la normalización de este parámetro, podrían usarse como marcadores para detener la terapia hídrica intravenosa (9). Parámetros estáticos como la Presión Venosa Central se utilizan para evaluar la tolerancia a la administración de volumen; sirviendo como un límite para la reanimación. Ninguno ha sido evaluado dentro de un tiempo determinado como marcador de correcta optimización y poder dar inicio a una fase de Estabilización y por último de evacuación.

Durante ésta fase el paciente no tiene peligro inminente de muerte; se encuentra en una fase compensada del estado de choque (con riesgo de descompensación) y la administración de soluciones debe realizarse de manera juiciosa, con la finalidad de optimizar el gasto cardíaco, mejorar la perfusión tisular y, como objetivo principal, mitigar la disfunción orgánica (4). En esta fase se utiliza el reto de líquidos para observar la respuesta hemodinámica del paciente a la administración de volumen intravascular y evitar así la sobrecarga hídrica.

Cuando detener la reanimación hídrica? Paso fundamental en el cuestionamiento presentado en el trabajo. El ideal es de 48 horas como máximo. Como estrategia de líquidos intravenosos se resumen en valorar los líquidos de mantenimiento, uso conservador del bolo de líquidos; aún sin suspenderlos. (5)

Fase de estabilización (S) Una vez que el paciente está estable, comienza la fase de estabilización que evoluciona a lo largo de los días (2 días como ideal). En esta fase, el objetivo del manejo de fluidos es asegurar que el agua y los electrolitos reemplacen las pérdidas continuas y brinden apoyo a los órganos. El objetivo debe ser un balance de fluidos cero o ligeramente negativo. Se tendrá como meta de líquidos intravenosos un mantenimiento mínimo si la ingesta oral es inadecuada, se proporcionarán líquidos de



reemplazo mínimos. (2). el objetivo es prevenir la disfunción orgánica, incluso después de lograr la estabilidad hemodinámica. El suministro de oxígeno a los tejidos ya no es el problema clave y el soporte de los órganos se vuelve más relevante.

Fase de evacuación (E) o fase de desescalada (D) La fase final es la de evacuación o desescalada, con el fin de eliminar el exceso de líquido. Esto se logrará con frecuencia mediante diuresis espontánea a medida que el paciente se recupera, aunque pueden ser necesarios ultrafiltración o diuréticos. (2)

### **Definición de suficiencia circulatoria (estabilidad hemodinámica)**

Estabilidad hemodinámica es aquella condición donde se ha revertido el estado de choque y existe un retorno de funcionamiento en órganos blanco, medido a través de marcadores clínicos (llenado capilar, estado neurológico, uresis y presión arterial) en rangos fisiológicos. Se toman en cuenta además parámetros bioquímicos (saturación venosa, normalización de niveles de lactato, déficit de base y pH). Además de incluir mediciones indirectas por ultrasonido de vena cava y pulmonar.

El tiempo de llenado capilar, una técnica económica y universalmente disponible con características únicas que pueden ser fundamentales para evaluar la eficacia circulatoria y es más sensible que el moteado de la piel para identificar la insuficiencia circulatoria (18). El objetivo de un llenado capilar normal se asoció con una menor intensidad de tratamiento, disfunción orgánica y una tendencia a una menor mortalidad en comparación con el objetivo de normalización del lactato en el choque séptico temprano (19). En la actualidad, parece razonable definir la suficiencia circulatoria como un estado en el que la mayoría de las variables anteriores alcanzan los valores objetivo. (12)

La saturación venosa mixta de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) y los gradientes arteriovenosos de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> (v-aCO<sub>2</sub>) ayudan a identificar la hipoperfusión tisular. La saturación de oxígeno venoso central (ScvO<sub>2</sub>) y el GAP de v-aCO<sub>2</sub> pueden utilizarse como sustitutos de la SvO<sub>2</sub> (13). SvO<sub>2</sub> < 70% documenta estrés circulatorio mientras que v-aPCO<sub>2</sub>>6 mmHg es consistente con hipoperfusión tisular (14).

La hiperlactatemia se considera un marcador de hipoxia tisular (15). Dirigirse a las reducciones de lactato en pacientes con shock de diferentes etiologías se asoció con menos disfunción orgánica, ventilación mecánica y duración de la estancia en la UCI y, cuando se ajustó a los factores de riesgo predefinidos, disminuyó la mortalidad (16). Sin embargo, la hiperlactatemia persistente tiene muchas causas y las disminuciones de lactato apropiadas para la reanimación son lentas. La búsqueda de la normalización del lactato aumenta el riesgo de sobrecarga de líquidos, especialmente cuando no existen otros índices de hipoperfusión tisular (15, 17).

Las mediciones por ultrasonido medidas por un personal entrenado en terapia intensivo sirven como directrices de fluidoterapia (21) en las que incluyen:

El Índice de colapsabilidad de la vena cava inferior (VCI) (25); consiste en un paciente con respiración espontánea y en un plano subxifoideo con la sonda girada a las 12 en punto, se puede evaluar la VCI y, si mide menos de 2 cm y se colapsa, se puede hacer un diagnóstico de hipovolemia mientras que si es  $> 2$  cm y no colapsa, se puede suponer que la PVC está entre 10 y 15 cm de H<sub>2</sub>O.

Otro parámetro es el ultrasonido pulmonar basado en los protocolos BLUE y FALLS. (24) El protocolo BLUE sirve para diferenciar líneas A y B. Las líneas A son los artefactos de reverberación normales causados por la pleura parietal y consisten en líneas horizontales. Las líneas B son varias líneas verticales que nacen de la línea pleural; sugieren una presión de oclusión de la arteria pulmonar de 18 mm Hg; orientando a detener fluidoterapia. El protocolo FALLS (administración de líquidos limitada por ecografía pulmonar) agrega otra dimensión a la evaluación de los pulmones al evaluar el agrandamiento del Ventrículo Derecho combinando características del protocolo BLUE para diferenciar entre tipos de choque además de guiar fluidoterapia.(23)

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tiempo para alcanzar la fase de estabilización y dar término a fase de optimización se encuentra sujeta a factores dependientes e independientes del paciente. El momento exacto para alcanzarlo no se ha definido y en presente trabajo se plantea que conseguirlo antes de las 48 horas obteniendo un impacto directo en la condición clínica de egreso del paciente (vivos o muertos).

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La estrategia actual de fluidoterapia consta de 4 etapas, 1) Reanimación 2) Optimización, 3) Estabilización, 4) Evacuación. Las etapas de este proceso implican diferentes tiempos para alcanzarlas, algunas implican horas y otras días, pudiendo estar determinado por las características propias del paciente o la condición aguda subyacente. Este tiempo que se requiere para progresar en cada una de las etapas puede influir en la evolución clínica de los pacientes, por lo que resulta relevante su análisis. Aún se necesitan estudios que validen la fase de estabilización en su temporalidad tanto en aplicación clínica como para fines de investigación.

## **IV.OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- 1.Establecer el impacto en la sobrevida de los pacientes oncológicos sobre el tiempo necesario para alcanzar la fase de estabilización de la reanimación hídrica. Definir que un periodo de tiempo de optimización en la reanimación hídrica menor a 24 horas resultará en una mejor sobrevida o mortalidad a 30 días en los pacientes con sepsis oncológicos.

### **Objetivos particulares**

1. Distinguir el impacto sobre cualquier tipo de falla orgánica incluidas en el score de SOFA en el que incluyen falla hematológica, renal, hemodinámica, respiratoria, hepática y neurológica. De acuerdo a los valores de laboratorio y corte establecidos dentro de dicho score.
2. Justificar si un tiempo de optimización dentro de la reanimación hídrica parenteral mayor a 48 horas se correlacionará con mayor días de estancia en Cuidados Intensivos.
3. Analizar si los días de ventilación mecánica se verán asociados a una reducción si se logra una optimización en un periodo menor de 48 horas de optimización.
4. Determinar si la comorbilidad de patología oncológica podría afectar directamente en los tiempos y etapas de la reanimación hídrica parenteral en espacial en la fase de optimización.

## V. HIPÓTESIS

Un tiempo menor de 48 horas para alcanzar la fase de estabilización de la reanimación hídrica impacta positivamente en la sobrevida de los pacientes oncológicos

## VI. METODOLOGÍA

### 1. Diseño de la investigación

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, analítico de una cohorte prospectiva

2. Universo de estudio. Pacientes oncológicos ingresados al área de UCI que requieren reanimación hídrica parenteral

### 3. Criterios de inclusión

- Pacientes con cáncer.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos.
- Pacientes que requirieron un aporte de líquidos parenterales con objetivo de reanimación del espacio intravascular efectivo

### 4. Criterios de exclusión

- Infarto agudo del miocardio (menor de 7 días) o reciente (entre siete y 30 días),
- Uso de drogas inotrópicas o apoyo circulatorio mecánico
- Filtrado glomerular menor de 30/mL/min/1,73m.

### 5. Criterios de eliminación

- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes que durante su estancia en UCI no deseen continuar en el estudio.

## IX.3 Métodos

### IX.3.1 Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante la FÓRMULA DE DIFERENCIA DE PROPORCIONES en función de la proporción reportada de mortalidad en el paciente séptico que es de 41.5 a 65.5%. Entonces, se establecieron 2 grupos en base al tiempo de estabilización hemodinámica (menos de 48 horas y mas de 48 horas) de tal suerte, que la estabilización en menos de 48 horas se asociará con una mortalidad de 5% y una estabilización mayor a ese tiempo se asociará con mortalidad del 15%.

En donde:

Esperamos que n: tamaño de la muestra – pacientes = 170 pacientes

$p = 0.05$

$q = 0.15$

Para determinar un nivel de confianza de 97.5% y potencia del 80% si la proporción 5% de la muestra A es distinta que la proporción 15% de la muestra B con una MORTALIDAD del 41.5 a 65.5% estimada mundialmente para pacientes con sepsis por cualquier causa. La muestra es compatible con los tiempos y número de pacientes ingresado en terapia intensiva por enfermedad con sepsis.

Las variables numéricas se analizarán en su distribución con la prueba de Kolmogorov-Shmirnoff para determinar la distribución. Aquellas que tengan una distribución normal se expresaran en media con desviación estándar, las que tengan una distribución libre se expresaran en medianas con rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaran en proporciones. Para comparar las variables numéricas de distribución libre se utilizara estadística no parametrica y para comparar las variables numéricas con distribución normal se utilizara estadística parametrica. Las variables cualitativas se compararan con la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrada. La sobrevida se analizara con prueba de Cox y las curvas de sobrevida.

### **IX.3.2 Grupos de estudio**

Pacientes ingresados a UCI por cualquier causa; que hayan requerido reanimación hídrica parenteral y que hayan alcanzado variables hemodinámicas de inicio de estabilización definidas como: PAM > 65 mmHg, índice PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 200, Prueba de Elevación Pasiva de Piernas Negativa, Presión Intraabdominal > 15 mmHg, llenado capilar inmediato, Presión Venosa Central > 6 y niveles de Lactato < 2.0.



## VII.VARIABLES

### VII. 1 CUADRO DE CONCENTRACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel de medición
<b>Tiempo de estabilización como fase del protocolo ROSE de reanimación hídrica</b>	Tiempo en horas en que se han alcanzado una fase compensada del estado de choque.	Tiempo en que se detuvo aplicación de líquidos intravenosos. Valorado en hojas de enfermería y evolución de biomarcadores (lactato)	Cuantitativa Continua	Tiempo (horas, minutos)
<b>Días UCI</b>	Número de días desde que el paciente ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos hasta su egreso (hospitalización - defunción)	Se obtendrá de la hoja de registro de datos en el momento del desenlace del paciente dentro de la unidad de cuidados intensivos.	Cuantitativa Continua	Media (DE) o mediana (RIC)
<b>Condición Clínica a Egreso</b>	Pacientes Vivos o Muertos	Condición del paciente posterior a estancia en UCI.  Se obtendrá de la hoja de registro de datos y del expediente clínico	Cualitativa, nominal, dicotómica	Frecuencias y Porcentajes  1 = Vivo 2 = Muerto

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Nivel y unidad de medición
<b>Sexo</b>	Sexo biológico representado como hombre y mujer	Se obtendrá del expediente	Cualitativa nominal, dicotómica	Frecuencias y Porcentajes 1= Femenino 2 = Masculino

<b>Edad</b>	Tiempo de vida en años	Se obtendrá del expediente	Cuantitativa continua	Media (DE) o mediana (RIC) Años
<b>Tipo de Cáncer</b>	Crecimiento y proliferación anormal de células; representado por tumor sólido vs hematológico	Se obtendrá del expediente	Cualitativa, nominal, politómica.	Frecuencia y Porcentaje
<b>Estadio clínico de la enfermedad</b>	Cantidad o grado de diseminación del cáncer clasificado en I, II, III o IV	Se obtendrá del expediente clínico, estudios de extensión durante abordaje	Cualitativa, ordinal.	Mediana (RIC)
<b>Tiempo de la enfermedad</b>	Tiempo establecido desde su diagnóstico y abordaje oncológico hasta la actualidad.	Se obtendrá del expediente clínico.	Cuantitativa, continua.	Media (DE) o mediana (RIC)
<b>Clasificación del estado funcional del paciente</b>	Medida a través de escala ECOG (0-4) y Karnofsky (0-100%)	Se obtendrá del interrogatorio o del expediente clínico.	Cualitativa, ordinal.	Media (DE) o mediana (RIC)
<b>Sepsis</b>	Disfunción orgánica que amenaza la vida secundaria a una infección.	Se diagnosticará si presenta un incremento basal en la escala SOFA $\geq 2$ puntos	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Frecuencias y Porcentaje
<b>Choque Séptico</b>	Espectro más grave de sepsis.	Se identificará si el/la paciente amerita vasopresor para mantener TAM $>65$ mm Hg y Lactato $\geq 2$	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Frecuencias y Porcentaje

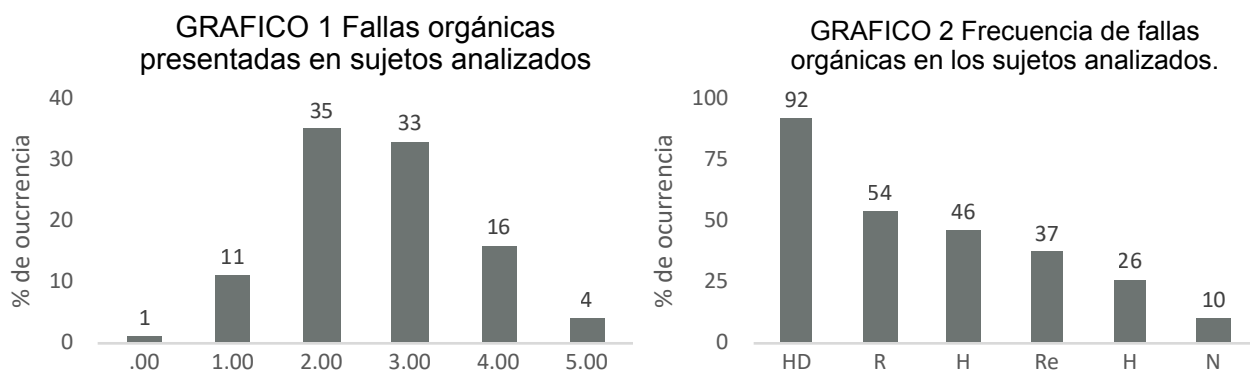
<b>Uso de vasopresor (Norepinefrina)</b>	Vasopresor de tipo catecolamina que actúa en los receptores adrenérgicos Beta 1	Se obtendrá de los registros de enfermería	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Frecuencias y Porcentaje
<b>Dosis de vasopresor (Norepinefrina)</b>	Vasopresor de tipo catecolamina que actúa en los receptores adrenérgicos Beta 1	Se obtendrá de los registros de enfermería	Cuantitativa, continua, decimal.	Media (DE) o mediana (RIC)
<b>Escala SOFA</b>	Puntaje obtenido con la escala de SOFA	Se obtendrá al momento de la decisión del ingreso del paciente a la UCI.	Cualitativa, ordinal.	Mediana (RIC)
<b>Escala APACHE II</b>	Puntaje obtenido con la escala APACHE II	Se obtendrá al momento de la decisión del ingreso del paciente a la UCI.	Cualitativa, ordinal.	Mediana (RIC)
<b>Niveles de Lactato</b>	Producto del metabolismo celular en condiciones de metabolismo anaerobio.	Se obtendrá al momento del ingreso a la UCI, tras el análisis de los estudios de laboratorio.	Cuantitativa, continua, decimal.	Mediana (RIC)
<b>Intervención quirúrgica o Periodo Postoperatorio</b>	Condición física posterior a una intervención quirúrgica.	Se obtendrá al momento del ingreso a la UCI.	Cualitativa, nominal, dicotómica.	Frecuencias y Porcentaje

## **VIII.PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se vaciaron resultados en base de datos para cálculo de frecuencias, tabulación y plan de manejo estadístico en un programa estadístico SPSS (IBM).

## IX.RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes. Del total de la muestra analizado 54% fue de género masculino y 46% representó al género femenino. Con una edad media de 49.15 años (DE 16.74). El peso junto con el Índice de Masa Corporal fue de 69 kg y 26.4 respectivamente en el grupo de defunciones contrastando mínimamente con el total de pacientes vivos (61 kg y 23.41). Las comorbilidades de los pacientes estudiados se distribuyeron de la siguiente manera 39% Hipertensión arterial Sistémica 27% Diabetes 12% Enfermedad Renal Crónica; con la Insuficiencia Hepática y la Enfermedad Pulmonar Obstrucciona Crónica con otro porcentaje significativo de 11 y 10% respectivamente. Del total de la muestra analizada todos cursaban con un estado séptico con diferentes focos infecciosos de los cuales el principal foco infeccioso fue Abdominal (37%), Pulmonar (29%), Urinario (14%) y de Vías Biliares (9%) con restantes englobados en Infección de Tejidos Blandos (8%) e Infección de Catéter (2%). La mayor parte de la población estudiada fue presentó de 2 a 3 fallas orgánicas a ingreso a UCI representado por un puntaje de SOFA de 2 a 3 (68%) con sólo 4 pacientes presentando 4 fallas y sólo un paciente sin falla orgánica a su ingreso pero que desarrolló posteriormente. Gráfico 1.



La principal falla orgánica detectada fue la falla Hemodinámica con total de 92% consecutivamente en importancia se detectaron falla Respiratoria (54%) Hematológica (46%), Renal (37%) Hepática (26%) y 10% de pacientes con falla Neurológica. Contar con mayor número de fallas retrató peor pronóstico en condición clínica de egreso a UCI. Las características demográficas de los pacientes se pueden ver en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales demográficas y clínicas de sujetos analizados de acuerdo a la condición de egreso de UCI

	Todos	vivos	muertos	p
n (%)	100	82	18	
Sexo				
Hombre n (%)	54	42	12	0.234
Mujeres n (%)	46	40	6	
Edad (años)	52 (35.25-61.75)	52 (35-64)	48 (34.2-59.2)	0.501
Peso (Kg)	62.1 (54-70)	61 (53-70)	69 (60.75-81.25)	0.049
Talla (cm)	163 (163-170)	163 (155-170)	162 (154-170)	0.805
IMC	23.55 (21.2-27.5)	23.49 (21.05-25.81)	26.53 (22.54-29.40)	0.066
Lactato (mmol)	2.45 (1.33-5.0)	2.2 (1.29-4.57)	4.64 (2.23-7.42)	0.052
Hipertensión arterial sistémica n (%)	39	35	4	0.107
Diabetes mellitus n (%)	27	23	4	0.254
Cardiopatía isquémica n (%)	1	1	0	0.638
Insuficiencia cardíaca crónica n (%)	5	5	0	0.282
Epilepsia (%)	3	2	1	0.483
EPOC (%)	10	7	3	0.298
Insuficiencia Hepática Aguda (%)	11	8	3	0.396
Insuficiencia renal crónica n (%)	12	12	0	0.84
Infección por VIH	6	4	2	0.313
Días de estancia de UCI	4 (3-10.5)	4 (3-11)	3 (2-6.25)	0.111
Días de ventilación mecánica	4 (2-13)	5 (2-13)	2.5 (1.25-6.75)	0.242

n : número; Kg kilogramo; cm: centímetro; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RCP: Reanimación cardiopulmonar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. \* Chi cuadrada; + Exacta de Fisher ° U de Mann Whitney.

El total de días de estancia en UCI tuvo una media de 4 días (3-10.5) con el paciente con mayor estancia intrahospitalaria con 57 días.  $p= 0.111$ . Un total de pacientes con estancia mayor de 15 días de 18%. Con una media de días de Ventilación Mecánica de 4 días (2 a 13 días) con un total de 66% de pacientes que requirieron Ventilación Mecánica dentro de los cuales el 16% de pacientes duraron 48 horas con el apoyo. 6% de los pacientes cumplieron criterios de ventilación mecánica prolongada. Del total de pacientes con intubación oro-traqueal 9% de los pacientes requirieron traqueostomía.

Tabla 2. Características basales en laboratorio e sujetos analizados

	Todos	vivos	muechos	p
n (%)	100	82	18	
Glucosa (mg/dL)	120 (97-152)	121 (102-153)	106 (66.2-141.25)	0.102
Urea (mg/dL)	58 (36-106.5)	58 (34-103)	71 (54-133)	0.149
Creatinina (mg/dL)	1.13 (0.71-2.06)	1.06 (0.7-1.89)	1.64 (0.9-2.52)	0.155
Bilirrubina total (mg/dL)	0.5 (0.21-2.6)	0.46 (0.2-2.78)	0.62 (0.2-1.42)	0.953
Albúmina (mg/dL)	2.3 (1.9-2.8)	2.3 (2.0-2.8)	2.25 (1.87-2.55)	0.366
Sodio (mEq/L)	134 (131-138)	134 (131-138)	134 (131-139.5)	0.729
Potasio (mEq/L)	4.0 (3.6-4.7)	4.0 (3.5-4.6)	4.0 (3.7-5.9)	0.369
Leucocitos (10 <sup>3</sup> /L)	9.49 (1.25-19.57)	12.09 (1.35-21.81)	2.9 (0.16-10.7)	0.06
Hemoglobina (g/dL)	9.3 (7.1-10.5)	14.6 (12.7-17.3)	15.15 (13.6-17.4)	0.104
Hematocrito (%)	27.25 (21.3-32.9)	27.6 (22.22-33.42)	25.0 (19.45-29.57)	0.112
VCM (fL)	88.75 (83.35-95.22)	87.96 (83-95.07)	91.85 (86.15-98.87)	0.092
HCM (pg)	31.5 (29.2-33.6)	31.95 (29.22-33.87)	30.2 (27.7-32.4)	0.121
ADE (%)	16.05 (14.6-18.82)	16 (14.6-18.7)	16.4 (15-18.9)	0.457
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /μL)	104.5 (23-340.75)	104.5 (22.75-355)	127 (25-266)	0.798
VPM (fl)	10.2 (9.3-11.7)	10.25 (9.25-11.92)	9.8 (8.97-10.45)	0.207
Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μL)	7.2 (0.9-17.45)	8.5 (1.2-18.0)	2.2 (0.075-9.7)	0.074
Linfocitos (10 <sup>3</sup> /μL)	0.60 (0.1-1.35)	0.70 (0.2-1.4)	0.25 (0.0-1.05)	0.136
INR	1.4 (1.2-1.68)	1.4 (1.17-1.68)	1.48 (1.24-2.28)	0.589
Dímero D (μg/mL)	6217 (2263-13026)	6454 (2754-11820)	5445 (1616-40643)	0.98
Fibrinógeno (mg/dL)	355 (253-518)	349 (249-505)	479 (281-622)	0.311
TTP (segundos)	32.1 (30.2-35.95)	32.1 (29.9-33.2)	34.45 (31.65-43.125)	0.106
TP (segundos)	15.6 (12.9-19.05)	15.6 (12.0-19.05)	16.05 (12.75-24.87)	0.727

n : número; Kg kilogramo;; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. ° U de Mann Whitney.

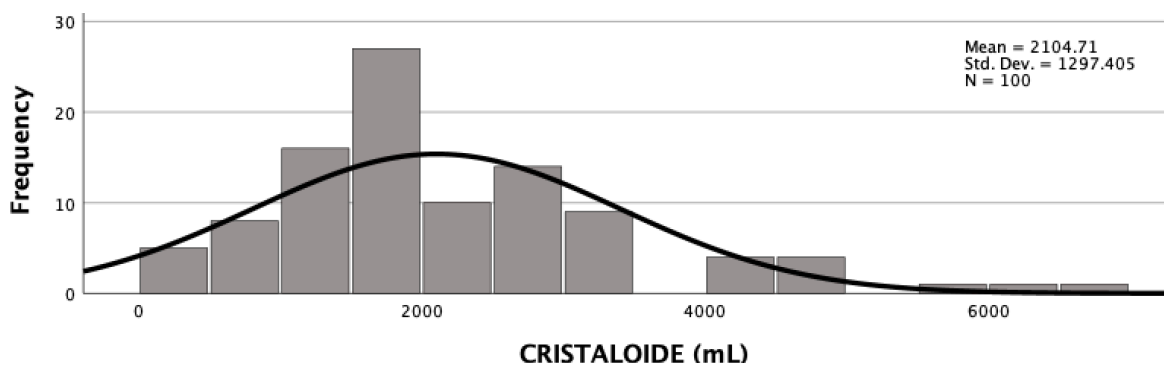
Se registraron marcadores bioquímicos de perfusión titular (lactato) con al menos 2 tomas durante 24 horas para el análisis de establecer la etapa de reanimación hídrica.

La mortalidad fue reportada a egreso de UCI, a egreso de Hospital y a los 30 días de estancia de UCI. Las 3 características clínicas que lograron distinguir entre los grupos de vivos y muertos fue Lactato (p=0.052) Leucopenia (p=0.06) y Neutropenia (p=0.074).

Las neoplasias más frecuentes fueron tumores de origen hematológico (Leucemia/ Linfoma) en un 35% seguido de Cáncer Cérvicouterino 16% y de Tubo Digestivo (Colon, Recto y Gástrico) 15%; le siguieron Próstata, Mama y de Vía Biliar (cada uno con 4%). Tumores sólidos en total de 60%. 20% de los pacientes requirieron intervención quirúrgica Laparotomía 10 intervenciones, el restante 7 cirugías de Whipple y en 3 ocasiones Exanteración Pélvica con colocación de Conducto Ileal.

En el apartado de reanimación hídrica y medidas de soporte médico en todo paciente con diagnóstico con sepsis previo a ingreso a UCI el 96% cursaron con estado de choque. Con inicio de vasopresor en 83% de los pacientes, con uso temprano de antibiótico en el 85%, y uso de esteroide en el 38%. Las complicaciones asociadas del paciente con choque séptico previo a ingreso incluyeron Lesión Renal Aguda en un 85% y Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda en un 55%. Tuvieron requerimiento de transfusión 32% de los pacientes previo a su ingreso a UCI. En cuanto a la descripción de la reanimación antes de UCI; se reanimaron con volumen medio de 1 600 mL (1 200 a 2 800) con 5 pacientes que recibieron un volumen < 500 mL antes de su valoración de ingreso. No se utilizó coloide en áreas previo a UCI.

GRAFICO 3. Histograma de Volumen en Cristaloide (Hartmann, Salina 0.9%) antes de ingreso a UCI





Ya en UCI para el análisis de aporte total de cristaloides, uso de vasopresor y marcadores bioquímicos de perfusión titular; se promediaron medias cada 3 horas durante 24 horas para dosis total.

La mayor cantidad de volumen fue utilizada en las primeras 3 horas con un promedio de 130 mL (5.75-278) de cristaloides con una dosis de Norepinefrina mayor en las primeras 6 horas logrando un descenso en todos los pacientes de más de 20% respecto a ingreso. En cuanto a Lactato se identificó aumento en las primeras 3 horas las siguientes 12 horas y un aumento en las últimas 3 horas dentro de las 24 horas.

Tabla 3. Volumen de Cristaloides aplicado promediado cada 3 horas durante las primeras 24 horas de estancia en UCI

		VLMN3hrs	VLMN6hrs	VLMN8hrs	VLMN12hrs	VLMN15hrs	VLMN18hrs	VLMN21hrs	VLMN24hrs
	N	96	86	86	85	84	84	75	75
	Media	130.0000	38.6667	8.0000	5.5000	18.3333	13.0417	5.0000	5.0000
	Percent	25	5.7500	5.0000	5.0000	5.0000	5.0000	5.0000	5.0000
	50	130.0000	38.6667	8.0000	5.5000	18.3333	13.0417	5.0000	5.0000
	75	278.0000	171.6667	143.3333	88.3333	171.2500	162.7500	78.7500	42.0000

n : número de pacientes; VLMN: Volumen UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

GRAFICO 4 Histograma de la media de Dosis de Norepinefrina en las primeras 3 horas

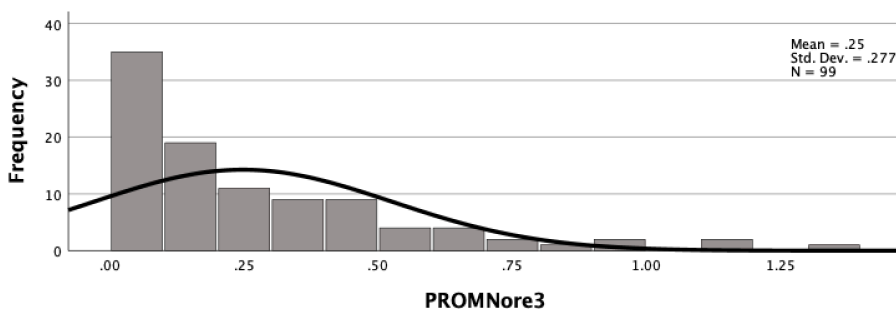


Tabla 4. Mediciones de Lactato promediado cada 3 horas durante las primeras 24 horas de estancia en UCI

		PROMLACT3	PROMLACT6	PROMLACT9	PROMLACT12	PROMLACT15	PROMLACT18	PROMLACT21	PROMLACT24	
	N	95	32	40	31	29	37	21	43	
	Media	2.3500	2.2000	2.9150	1.8000	1.9000	2.0000	1.5000	2.2000	
	Percent	25	1.3100	1.1425	1.4250	1.1000	1.0900	1.2850	1.2150	1.4000
	50	2.3500	2.2000	2.9150	1.8000	1.9000	2.0000	1.5000	2.2000	
	75	4.8000	3.9000	4.4225	4.8000	3.4500	3.8250	2.9650	4.1800	

n : número de pacientes; PROMLACT: Promedio Lactato en cada hora UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 5. Asociación de los factores de riesgo entre los grupos NO estabilizados y los Estabilizados en un per

		OR	IC 95%	p
No estabilizados 3 horas	1	0.148	(0.015-1.428)	0.099
	2	1.425	(0.347-5.851)	0.623
	3	3.023	(0.719-12.7)	0.131
	0	0.211		0.005
No estabilizados 6 horas	1	1.037	(0.192-5.594)	0.966
	2	2.613	(0.609-11.209)	0.196
	3	18.667	(2.348-148.426)	0.006
	0	0.107		< 0.001
No estabilizados 9 horas	1	0.530	(0.052-5.424)	0.593
	2	1.458	(0.271-7.844)	0.660
	3	70.000	(6.205-789.741)	<.001
	0	0.086		<.001
No estabilizados 12 horas	1	0.417	(0.041-4.228)	0.459
	2	3.646	(0.775-17.156)	0.102
	3	11.667	(1.598-85.157)	0.015
	0	0.086		<.001
No estabilizados 24 horas	1	1.444	(0.192-10.894)	0.721
	2	4.875	(0.727-32.678)	0.103
	3	13.000	(1.323-127.712)	0.028
	0	0.051		<.001

OR: Razón de Probabilidades. No: número de pacientes

Se analizó por grupos de pacientes que cumplieron criterios de estabilización (< 200 mL de Solución cristalóide, < 2.0 de Lactato y Vasopresor suspendido). Dividiendo por temporalidad (3 horas) la respuesta efectiva o no efectiva de maniobras de reanimación. Localizando siempre una OR con asociación positiva para los pacientes que contaban con parámetros no resueltos de estabilización, siendo que a las 9 horas se identificó una asociación más positiva a la enfermedad estadísticamente significativa (OR 70.0 (IC 95% de 6.205-789.741)  $p < 0.001$ ) en comparación a horarios previos y posteriores. Además de la asociación negativa (OR 0.211  $p = 0.005$ ) cuando se cumplían criterios de estabilización a partir de las 3 horas. Resultados en la Tabla 5.

La mortalidad global fue del 18%. No se detectaron otros factores asociados estadísticamente significativos. La mortalidad reportada a egreso del Hospital y a los 30 días de estancia en el Hospital de 32% y 37% respectivamente. Sin alguna asociación en el horario de estabilización en comparación con los reportados a egreso de UCI.

## X. DISCUSIÓN

La obtención de un estado de estabilización de forma temprana logró reflejar una asociación negativa a partir de las 3 horas de lograr suspender el vasopresor, disminuir el lactato y el cese del aporte de líquidos intravenosos. (OR 0.211  $p = 0.005$ ). En contraste con la nula resolución de los mismos otorgando un factor de daño estadísticamente significativo (OR 70.0 (IC 95% de 6.205-789.741)  $p < 0.001$ ). La reanimación agresiva en los servicios previos a UCI (que llegó a ser de hasta 3 500 mL en 2 horas de ingreso) no logró impactar en la mortalidad de pacientes destacando el nulo beneficio de una reanimación no guiada por metas.

Aproximadamente del 20% al 30% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos tienen sepsis. Si bien la terapia de fluidos generalmente comienza en el departamento de emergencias, los fluidos intravenosos en la unidad de cuidados intensivos son un componente esencial de la terapia para la sepsis.

La fase de optimización tiene el objetivo de lograr la perfusión de órganos y tejidos, y la fase de estabilización tiene el objetivo de mantener la homeostasis y facilitar la resolución de la disfunción orgánica. Pocos Ensayos Clínicos Aleatorizados han estudiado la fluidoterapia durante estas fases. El ensayo CLASSIC(31) comparó el manejo de fluidos restrictivo versus estándar después de la reanimación inicial en 1554 adultos críticamente enfermos. Los investigadores plantearon la hipótesis de que un enfoque más restrictivo, con bolos de líquidos limitados a pacientes con marcadores de hipoperfusión grave, mejoraría la mortalidad a los 90 días al evitar la acumulación innecesaria de líquidos. La estrategia restrictiva, en la que los bolos de líquidos se permitieron solo para niveles de lactato superiores a 4 mmol/L, presión arterial media inferior a 50 mmHg, moteado más allá del borde de la rótula o diuresis inferior a 0,1 mL/kg/hora durante primeras 2 horas después de la aleatorización, resultó en 1627 ml menos de administración de líquidos IV hasta el día 5 de ingreso en la UCI en comparación con el grupo liberal, en el que se administró líquido siempre que los pacientes experimentaran una mejoría hemodinámica. A los 90 días de seguimiento, la mortalidad no difirió entre los grupos (restrictiva [42,3 %] frente a estándar [42,1 %];  $p =$

0,96). Resultados secundarios, incluida la lesión renal; isquemia cerebral, miocárdica, intestinal o de las extremidades; y el número de días vivos y fuera del hospital fueron similares entre los grupos. La variabilidad entre los ensayos en las definiciones de administración de fluidos restrictiva o liberal, los marcadores de hipoperfusión y las indicaciones para la terapia de fluidos dificultó el desarrollo de un mejor enfoque único para la terapia de fluidos entre pacientes con enfermedades críticas. Un enfoque razonable es limitar la administración de líquidos a los marcadores objetivos de hipoperfusión y respuesta a los líquidos de los pacientes.(32)

Las limitaciones del estudio contrastaron el poco uso de volumen intravascular para reflejar una verdadera distinción entre los grupos estudiados; con la subsecuente incidencia mayor de complicaciones; principalmente lesión renal aguda. Por lo tanto se requiere que los resultados se corroboren con mayor número de pacientes y mayor número de volumen intravascular aportado.

## **XI.CONCLUSIÓN**

Existe una tendencia hacia el impacto en la sobrevida de los pacientes oncológicos al alcanzar la fase de estabilización de la reanimación hídrica de forma temprana. La no obtención de la estabilización con el paso de horas en el aporte de volumen intravascular promueve a una mayor mortalidad y presencia de fallas orgánicas en el paciente séptico oncológico.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Azoulay E, et al. The Intensive Care Medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. *Intensive Care Med* (2017) 43:1366–1382
2. Malbrain, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA) Ann. *Intensive Care* (2020) 10:64
3. Miller TE, Myles PS. Perioperative fluid therapy for major surgery. *Anesthesiology*. 2019;130:825–32.
4. Malbrain M, Marik PE, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2014;46:361–80.
5. Malbrain M, Regenmortel NV, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann. Intensive Care* (2018) 8:66
6. Cecconi M, et al. Fluid challenges intensive care: the FENICE study: a cohort study. *Int Care Med*. 2015;41(9):1529–37.
7. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1333–7.
8. Uz Z, Ince C, Guerzi P, Ince Y, Araujo RP, Ergin B, et al. Recruitment of sublingual microcirculation using handheld incident dark field imaging as a routine measurement tool during the postoperative de-escalation phase—a pilot study in post ICU cardiac surgery patients. *Perioperat Med*. 2018;7:18.
9. Jansen TC, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752-61.
10. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: a global inception cohort study. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1529–37.
11. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1333–7.
12. Pinsky *et al.* *Critical Care* (2022) 26:294 <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04173-z>
13. van Beest PA, Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference tool in resuscitation sepsis. *Int Care Med*. 2013;39(6):1034–9.

- 14.Ospina-Tascon GA, Hernandez G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med.* 2016;42(11):1801–4.
- 15.Hernandez G, et al. Holistic view perfusion monitoring septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(3):280–6.
- 16.Jansen TC, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752–61.
- 17.Bakker J, et al. Lactate-guided resuscitation saves lives: we are not sure. *Intensive Care Med.* 2016;42(3):472–4.
- 18.Kattan E, et al. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):789.
- 19.Zampieri FG, et al. Effects of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status versus serum lactate levels among patients with septic shock. ANDROMEDA-SHOCK trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(4):423–9.
- 20.Ñamendys SS, Texcocano BJ, Herrera GA. Prognostic factors in critically ill patients with solid tumours admitted to an oncological intensive care unit. *Anaesth Intensive Care,* 2010;38(2):317–324.
- 21.Pinsky et al. Effective hemodynamic monitoring. *Critical Care* (2022) 26:294
- 22.Vincent et al. Is this patient really “(un)stable”? Cardiovascular dynamics in critically ill patients *Crit Care* (2019) 23:272
- 23.Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol. *Chest* 2015;147(6):1659–70.
- 24.Wong A, Galarza L, Duska F. Critical care ultrasound: a systematic review of international training competencies and program. *Crit Care Med* 2019;47(3): e256–62.
- 25.Nowack T, Christie DB 3rd. Ultrasound in trauma resuscitation and critical care with hemodynamic transesophageal echocardiography guidance. *J Trauma Acute Care Surg* 2019;87(1):234–9.
- 26.Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):762–74.

27. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
28. Namendys SS, González HM, Texcocano BJ, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *QJM*, 2011;104(6):505–511. [PubMed: 21258055]
29. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, et al. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer*, 2004;12(12):833–839. [PubMed: 15309590]
30. Larché J, Azoulay E, Fieux F, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*, 2003;29(10):1688–1695. [PubMed: 13680115]
31. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al; CLASSIC Trial Group. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *NEJM*. 2022;386(26):2459-2470. doi:10.1056/NEJMoa2202707
32. Bakker J, Kattan E, Annane D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med*. 2022;48(2):148-163. doi:10.1007/s00134-021-06595-9