



**TITULO DEL TRABAJO:**

ASOCIACION ENTRE AGUA EXTRA-VASCULAR PULMONAR CON SDRA Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS EN CHOQUE CIRCULATORIO.  
ESTUDIO DE COHORTE

**AUTOR:**

HECTOR FABIO SANCHEZ GALVEZ  
Residente Medicina Critica y Cuidado Intensivo del Adulto

**DIRECTOR:**

DR. FRANCISCO NARANJO JUNOY  
Medico Especialista en Medicina Interna,  
Especialista en Neumología,  
Especialista en Medicina Critica y Cuidado intensivo del Adulto  
Coordinador posgrado Medicina Critica y Cuidado Intensivo del Adulto

**CODIRECTOR Y ASESOR EPIDEMIOLOGICO:**

DR. HECTOR JULIO MELENDEZ  
Medico Magister Epidemiologia Clínica,  
Especialista en Anestesiología y Reanimación,  
Especialista en Medicina Critica y Cuidado Intensivo del Adulto

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LAS SALUD - POSGRADOS CLINICOS  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA CRITICA Y CUIDADO INTENSIVO DEL ADULTO  
BUCARAMANGA

2021



**TITULO DEL TRABAJO:**

ASOCIACION ENTRE AGUA EXTRA-VASCULAR PULMONAR CON SDRA Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS EN CHOQUE CIRCULATORIO.  
ESTUDIO DE COHORTE

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR POR EL TITULO:**

Especialista en Medicina Critica y Cuidado Intensivo del Adulto

**ESTUDIANTE DE POSGRADO:**

HECTOR FABIO SANCHEZ GALVEZ

Residente Medicina Critica y Cuidado Intensivo del Adulto

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LAS SALUD - POSTGRADOS CLINICOS  
ESPECIALIZACION EN MEDICINA CRITICA Y CUIDADO INTENSIVO DEL ADULTO  
BUCARAMANGA

2021

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>9</b>
<b>II.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>III.</b>	<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACION</b>	<b>17</b>
<b>IV.</b>	<b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b>	<b>17</b>
<b>V.</b>	<b>MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE</b>	<b>17</b>
	V.1. Síndrome de Distress Respiratorio Agudo	17
	V.1.1. Etiología	19
	V.1.2. Fisiopatología	19
	V.1.3. Tratamiento	21
	a. Ventilación protectora pulmonar	21
	b. Fluidoterapia	22
	c. Ventilación mecánica en prono	22
	V.2. Los estados de choque	23
	V.2.1. Clasificación	24
	V.3. Agua Extravascular Pulmonar	24
	V.4. Termodilucion Transpulmonar	29
<b>VI.</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>30</b>
<b>VII.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
	VII.1. Objetivo General	30

VII.2. Objetivos específicos	30
<b>VIII. METODOLOGIA</b>	<b>30</b>
VIII.1. Tipo de estudio	30
VIII.2. Población a estudio	30
VIII.3. Tamaño de la muestra	31
VIII.4. Criterios de inclusión	31
VIII.5. Criterios de exclusión	31
VIII.6. Variables de estudio	32
VIII.7. Fuentes y técnicas de recolección de datos	32
VIII.8. Control de sesgos	33
<b>IX. ASPECTOS ETICOS Y LEGALES</b>	<b>33</b>
<b>X. ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>35</b>
X.1. Características generales o Análisis Univariado	35
X.2. Análisis comparativo o Bivariado	35
X.3. Análisis multivariado	35
X.4. Análisis de supervivencia regresion de Cox	35
<b>XI. RESULTADOS</b>	<b>37</b>
Características Generales	37
XI.1 Características generales y clinicas	37
XI.2. SDRA según EVLWI y variables clínicas	43
XI.3. Análisis de Mortalidad	44

XI.3. 1	Mortalidad, EVLWI y SDRA	44
XI.3. 2	Análisis entre Mortalidad, SDRA y EVLWI	45
XI.3. 3	Análisis de supervivencia a 28 días y regresión de Cox para mortalidad	46
<b>XII.</b>	<b>DISCUSION</b>	<b>50</b>
<b>XIII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>56</b>
<b>XIV.</b>	<b>DIVULGACION Y SOCIALIZACION</b>	<b>56</b>
<b>XV.</b>	<b>ALCANCE DEL TRABAJO DE GRADO</b>	<b>56</b>
<b>XVI.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>57</b>
<b>XVII</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>62</b>

**RESUMEN :**

**Título:** Asociación entre agua extravascular pulmonar con SDRA y mortalidad en pacientes adultos en choque circulatorio. Estudio de cohorte.

**Autor:** Hector Fabio Sanchez Galvez. \*

**Introducción:** La identificación temprana del Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en pacientes con choque puede permitir estrategias protectoras oportunas. El agua extravascular pulmonar (EVLW) es un posible marcador de SDRA. No está claro si EVLW medida al inicio del choque identifica tempranamente los pacientes en riesgo de desarrollar SDRA o morir. Investigamos la asociación entre EVLW medida tempranamente con desarrollo de SDRA y mortalidad.

**Objetivo:** Determinar asociación entre agua extra-vascular pulmonar indexada a peso predicho (EVLWI) con SDRA y mortalidad en una cohorte de pacientes en choque.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, analítico tipo cohorte retrospectiva de 147 pacientes en estado de choque, ingresados a UCI de tercer nivel. El EVLW fue medida al ingreso a UCI e indexada al peso ideal (EVLWI). Se estudió la asociación de este índice con desarrollo de SDRA y la mortalidad a 28 días. Se aplicó análisis Bivariado y Multivariado así como un modelo de regresión logística para establecer la relación y fuerza de asociación entre EVLWI con SDRA y mortalidad ajustando por variables demográficas y clínicas. Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, donde la mortalidad en función del tiempo fue relacionada con variables independientes que fueron significativas.

**Resultados:** Los paciente que desarrollaron SDRA tenían valores mas altos de EVLWI, que los pacientes que no desarrollaron SDRA. (14.0 ml/kg Vs. 8.0 ml/kg respectivamente) (RR 2,66 IC 1,68 - 4,22) (p 0.00). No encontramos asociación entre EVLWI medida al inicio con mortalidad a los 28 días de egreso de la UCI (RR 1,17; IC: 0.88 - 1.56) (p 0.26). La mediana del tiempo de supervivencia general fue de 14 días (IC 95% 6,08 – 21,91).

**Conclusiones:** El EVLWI se asoció con desarrollo de SDRA, pero no con mortalidad al día 28. Se requieren estudios prospectivos que comprueben esta asociación.

**Palabras claves MeSH:** Extravascular Lung Water, Acute Respiratory Distress Syndrome, Shock, Thermodilution.

**ABSTRACT:**

**Title:** Association between extravascular lung water with ARDS and mortality in adult circulatory shock Patients. Cohort Study.

**Author:** Hector Fabio Sanchez Galvez \*

**Introduction :** The early identification of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in shock patients can allow physicians to take timely protective strategies. Extravascular Lung Water (EVLW) is a possible marker of ARDS identification. It is not clear whether EVLW measured at onset of shock has value in early identifying patients at risk of developing ARDS or death. This study investigated the association between EVLW taken at the onset, and the development of ARDS and mortality in shock patients.

**Objective :** To determine the association between extravascular lung water indexed to predicted weight (EVLWI) with ARDS and mortality in a cohort of patients in shock.

**Materials and Methods:** It is an Observational, analytical, retrospective cohort-type study of 147 shock patients admitted to a third-level ICU. EVLWI was measured at ICU admission and it studied the relationship between EVLWI and the development of ARDS or 28-day mortality. A bivariate, multivariate and logistic regression model was applied to establish the relationship and strength of association between EVLWI with ARDS and mortality, adjusting for demographic and clinical variables. A Cox proportional hazards model was applied, where mortality as a function of time was related to independent variables that were significant.

**Results:** The patients who developed ARDS had higher EVLWI values than the patients who did not develop ARDS. (14.0 ml / kg Vs. 8.0 ml / kg respectively) (RR 2,66 IC 1,68 - 4,22) (p 0.00). We found no association between EVLWI and 28-day mortality. (RR 1,17; IC: 0.88 - 1.56) (p 0.26). The median overall survival time was 14 days (IC 95% 6.08-21.91).

**Conclusions :** EVLWI was associated with the development of ARDS but not with mortality on day 28. Prospective studies are required to verify this association.

**Key Words MeSH:** Extravascular Lung Water, Acute Respiratory Distress Syndrome, Shock, Thermodilution.

**Lista de Abreviaturas:**

SDRA:	Síndrome de Distress Respiratorio Agudo
EVLW:	Extra-Vascular Lung Water
EVLWI:	Extra-Vascular Lung Water Index
PVPI:	Pulmonary Vascular Permeability index
TPTD:	Termodilución Traspulmonar
ALI:	Acute Lung Injury
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
AECC:	American-European Consensus Conference Committee
ABW:	Actual Body Weight
PBW:	Predicted Body Weight
APACHEII:	Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II
SOFA:	Sequential Organ Failure Assesment
PEEP:	Positive end-expiration pressure
LPA:	Lesión pulmonar aguda
UCI:	Unidad de cuidados intensivos

## I. INTRODUCCION:

El diagnóstico de SDRA se hace en la actualidad con base en los parámetros establecidos por “el grupo de trabajo de la definición de Berlín del año 2012” los cuales incluyen:  $PaO_2/FiO_2 < 300 \text{ mmHg} - > 200 \text{ mmHg}$  (leve),  $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg} - > 100 \text{ mmHg}$  (moderado) y  $PaO_2/FiO_2 < 100 \text{ mmHg}$  (severo) en cualquier caso con  $PEEP \geq 5 \text{ cms H}_2\text{O}$ , aparición de opacidades bilaterales en la Rx de tórax no explicados completamente por derrames, colapsos pulmonares/lobares, o la presencia de nódulos; edema pulmonar no explicado por falla cardiaca o sobrecarga de fluidos; y que estos criterios aparezcan a no mas de 1 semana de una lesión conocida o el empeoramiento de los síntomas respiratorios

La sensibilidad de estos criterios es de 89% y la especificidad de 63% para identificar daño alveolar difuso en las autopsias. Diversas publicaciones recientes vienen planteando un “bajo reconocimiento” del SDRA por parte de los médicos que enfrentan esta patología luego de la definición de Berlín el cual podría a ser cercano al 60% de los casos.

El reconocimiento oportuno del SDRA permitiría un tratamiento más temprano y menos lesión pulmonar. Sin embargo, la ausencia de una prueba diagnostica para SDRA significa que el diagnóstico requiere de la experticia del medico entrenado en lo que es una enfermedad a veces muy complicada y en evolución.

Diversos estudios han demostrado relación entre agua extravascular pulmonar medida entre los días 1 y 5 del choque con el desarrollo de SDRA y mortalidad. Sin embargo, pocos son los estudios que han evaluado la asociación del EVLWI al inicio del estado de choque con el desarrollo posterior de SDRA y mortalidad.

Encontrar esta asociación podría permitir emprender más tempranamente estrategias protectoras pulmonares y limitar las cargas de fluidos entre otras en la reanimación de estos pacientes.

El presente estudio evaluó de forma retrospectiva el EVLWI medida al ingreso a UCI y su asociación con el desarrollo de SDRA y su valor pronostico para mortalidad en una cohorte de pacientes con choque de diversa etiología hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Departamental de Nariño entre los años 2014 a 2020.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) hace relación a un cuadro de falla respiratoria aguda hipoxémica refractaria a la administración de oxígeno, que se caracteriza por infiltrados pulmonares bilaterales de aparición aguda asociada a varios factores de riesgo tanto pulmonares como extra-pulmonares y que no se debe a falla cardiaca izquierda ni a sobrecarga hídrica <sup>(1)</sup>.

Desde la descripción original realizada por Ashbaug en 1967, se han obtenido considerables progresos en el entendimiento de la patogénesis y la fisiopatología de esta enfermedad. Hoy conocemos que el pronostico y la probabilidad de sobrevida están determinados por la severidad del compromiso pulmonar, el compromiso de otros órganos, las condiciones pre-mórbidas coexistentes, la oportunidad y calidad de los soportes. Especialmente 3 de esos soportes: La estrategia protectora pulmonar, el manejo conservador de fluidos y la posición prona han demostrado reducir la morbi-mortalidad teniendo un gran impacto en los desenlaces de pacientes críticamente enfermos atendidos en las unidades de cuidados intensivos (UCI).

El proceso inflamatorio observado en SDRA es progresivo, involucrando tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica. La evolución de la enfermedad es variable dependiendo de la lesión inicial que precipitó el cuadro, así como de la susceptibilidad de la persona y de sus condiciones socio-demográficas. Este proceso ocasiona daño alveolar difuso, grado variable de desajuste ventilación perfusión, hipoxemia severa y distensibilidad pulmonar deficiente.<sup>(2)</sup>.

Durante varios años se han propuesto diferentes definiciones y criterios para ALI/SDRA. Fue inicialmente descrito por Ashbaugh y col. en la revista *The Lancet* en 1967 donde presentó una cohorte de 12 pacientes con falla respiratoria aguda. Posteriormente y durante varios años se aceptó la definición propuesta por el American-European Consensus Conference Committee (AECC) en el año de 1994 la cual incluía tres criterios para ALI/SDRA: presencia de infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, hipoxemia aguda severa definida como una relación de la tensión de oxígeno arterial sobre la fracción de oxígeno inspirado ( $PaO_2/FiO_2$ )  $<300$  mm Hg (40,0 kPa) para ALI y  $<200$  mm Hg (26,7 kPa) para SDRA y presión en cuña de la arteria pulmonar  $<18$  mmHg o ninguna evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda<sup>(3)</sup>.

Pese a la amplia aceptación de esta definición se plantearon dudas acerca de su utilidad. Se describió que el uso de la definición propuesta por el AECC tenía poca sensibilidad para la identificación temprana de pacientes con ALI/SDRA y que dejaba a un lado a aquellos pacientes con enfermedad sub-clínica que pese a presentar un proceso inflamatorio pulmonar no alcanzaban a cumplir todos los criterios. Adicionalmente pacientes que en algún momento podían cumplir todos los criterios de la EACC para ALI/SDRA podían dejar de cumplirlos después de 24 horas

Por otro lado, plantearon muchas dudas sobre la capacidad de predecir mortalidad mediante la anterior definición y con escalas como la puntuación de lesión pulmonar aguda de Murray (LIS)

así como con el valor de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , los cuales se han encontrado que no se relacionan directamente con la gravedad de la enfermedad y carecen de sensibilidad para predecir mortalidad

Por tal razón en el año 2011 y bajo el principio de consenso, un panel de expertos (una iniciativa de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos respaldada por la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad americana de Medicina de Cuidados Críticos) desarrolló la Definición de Berlín, centrándose en la viabilidad, fiabilidad, validez, y evaluación objetiva de su desempeño. Dichos criterios incluyen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg} - > 200 \text{ mmHg}$  (leve),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} - > 100 \text{ mmHg}$  (moderado) y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$  (severo) en cualquier caso con  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cms H}_2\text{O}$ , aparición de opacidades bilaterales en la Rx de tórax no explicados completamente por derrames, colapsos pulmonares/lobares, o la presencia de nódulos; edema pulmonar no explicado por falla cardíaca o sobrecarga de fluidos; y que estos criterios aparezcan a no más de 1 semana de una lesión conocida o el empeoramiento de los síntomas respiratorios.<sup>(4)</sup>

Estos criterios, aunque vigentes se encuentran cada vez más discutidos por la literatura mundial principalmente dado que se ha identificado un bajo reconocimiento de la entidad por parte de los médicos tratantes. Los factores que contribuyen al reconocimiento insuficiente pueden incluir la complejidad de la biología del ARDS, la baja especificidad de los criterios de consenso (diagnóstico) y las preocupaciones sobre la interpretación confiable de la radiografía de tórax. Es comprensible que también estén en juego factores "externos": la ocupación de la UCI y la mayor proporción de pacientes/médicos dificultan el reconocimiento del SDRA. El reconocimiento oportuno del SDRA parece importante, ya que se asocia con el uso de una mayor PEEP, posición prona y bloqueo neuromuscular que puede reducir la mortalidad.<sup>(5)</sup>

Como hemos mencionado, la definición de Berlín ya no separa, como lo hizo la definición de SDRA de la AECC, la injuria pulmonar aguda (ALI) y SDRA, unificando la definición de SDRA en una sola entidad clasificada en tres clases de gravedad, de acuerdo con la relación  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  y con una cantidad mínima necesaria de PEEP (5 cmH<sub>2</sub>O). Este importante paso condujo a no sobrestimar la hipoxemia del paciente solo causada por atelectasia pulmonar y luego fácilmente reversible con una PEEP mínima. En consecuencia, la definición de SDRA podría aplicarse a una población menos heterogénea, excluyendo a los pacientes con oxigenación comprometida solo en ausencia de PEEP.

La clasificación del SDRA en tres etapas crecientes de gravedad (leve, moderada y grave) de acuerdo con el nivel de hipoxemia, reflejó significativamente una mayor tasa de mortalidad (respectivamente: 27%, IC del 95%, 24-30%; 32%, 95% IC, 29-34%; y 45%, 95% IC, 42-48%). En comparación con la definición de AECC, la validez predictiva de la mortalidad mejoró significativamente en la definición de Berlín de SDRA (área bajo la ROC, 0,577, IC del 95%, 0,561–0,593 frente a 0,536, IC del 95%, 0,520–0,553).<sup>(6)</sup>

Los conocimientos recientes sobre la epidemiología del SDRA, de acuerdo con la definición actual de Berlín, provienen del estudio LUNG SAFE, un estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico internacional realizado en Unidades de Cuidados Intensivos en 50 países<sup>(7)</sup>. Se estimó que la ocurrencia de SDRA era del 10,4% en todos los ingresos a la UCI y de más del doble (23,4%) entre los pacientes con ventilación mecánica. En un análisis más detallado por país, la incidencia de SDRA fue la más alta en Oceanía, con 0,57 casos / cama de UCI / año, seguida de Europa, Norteamérica, África, Sudamérica y Asia, con la menor incidencia de SDRA de 0,27 casos / UCI. cama / año.<sup>(6, 7)</sup>

Considerando que el SDRA es una condición cuyo origen está en una alteración en el endotelio microvascular pulmonar y el epitelio alveolar se esperaría que una determinación más precisa de estas alteraciones fisiológicas pudiera identificar de forma precisa a los pacientes que desarrollan SDRA. La medición del agua extravascular pulmonar (EVLW) aparece como un indicador prometedor de SDRA en pacientes críticamente enfermos, ya que al determinar la cantidad de agua acumulada en los espacios intersticial pulmonar y alveolar es capaz de identificar la presencia de daño en la membrana alveolo capilar. <sup>(8)</sup>

En el estudio de LeTourneau y col. se encontró que el valor de EVLW en el primer día de admisión se encontraba elevado tanto en los pacientes que cumplían los criterios de la American-European Consensus Conference (AECC) en el primer día, así como en aquellos que progresaban a ALI/SDRA en días subsiguientes. Así mismo no encontró relación significativa de mortalidad a los 28 días. Se determinó que EVLWI es un indicador temprano de SDRA permitiendo la identificación de la falla respiratoria 2,6 +/- 0,3 días antes de que se cumplieran los antiguos criterios de la AECC en estos pacientes <sup>(8)</sup>.

Otros estudios han encontrado que la medición del agua extra-vascular pulmonar indexado peso predicho (EVLWI) o no, es un indicador confiable para el diagnóstico y pronóstico de SDRA en pacientes con Sepsis y Shock séptico, aumentando la capacidad diagnóstica cuando se implementa tempranamente y demostrando un prometedor papel para diferenciar entre los sobrevivientes y no sobrevivientes con un OR de 2.0. (95% IC 1.12-3.7) <sup>(9)</sup>.

El aumento del EVLWI en pacientes sépticos se asocia con mayor mortalidad tanto en quienes cumplen los criterios de la Berlín para SDRA como en quienes no, mientras que un valor normal de EVLWI en este grupo de pacientes ha sido asociado a una mejoría de la condición clínica. Esto

tiene valor clínico, ya que pese a no cumplir criterios para SDRA muchos pacientes sépticos pueden estar presentando una falla respiratoria subclínica que impacta en la morbilidad y mortalidad y cuya identificación precoz permitiría tomar medidas de protección pulmonar de manera oportuna, disminuyendo los días de ventilación mecánica, impactando en la disminución de la mortalidad de estos pacientes <sup>(10)</sup>.

El estudio de Phillips y col. encontró que en pacientes sépticos el EVLWI es un predictor adecuado de supervivencia, reportando valores de EVLWI elevados en los pacientes no sobrevivientes frente a sobrevivientes ( $14.3 \pm 3.3$  vs.  $11.3 \pm 2.0$  mL/kg;  $p = 0.06$ ). En este estudio el punto de corte de  $EVLWI \geq 16$  ml/kg predijo el fallecimiento de los pacientes con 100% de especificidad y 86% de sensibilidad. <sup>(11)</sup>

Por otro lado, Chew y colaboradores encontraron que los valores EVLW ajustada a peso actual (EVLW/ABW), EVLW ajustada a peso predicho (EVLW/ PBW), y la relación de EVLW con el volumen sanguíneo pulmonar (EVLW/PBV), estuvieron aumentados en los pacientes que fallecieron frente a quien es no presentaron este desenlace (EVLW/ABW 9.1 vs 7.4],  $p = 0.02$ ; EVLW/ PBW 10.6 vs 9.1,  $p = 0.05$ ; EVLW/PBV 2.0 vs 1.6,  $p = 0.03$ ), el estudio postuló que el incremento de EVLW mejora la exactitud diagnóstica para ALI/SDRA y lesión pulmonar severa. Adicionalmente se muestra que valores normales de EVLW son útiles al momento de descartar la enfermedad. <sup>(12)</sup>

Es importante diferenciar al edema pulmonar y la falla respiratoria provocada por SDRA de aquellos secundarios a otras causas como falla cardiaca. Con respecto a esto Kushimoto y col. evaluaron la relación entre el agua extra-vascular pulmonar, la permeabilidad vascular pulmonar y las categorías de gravedad definidas por la definición de Berlín. Para tal fin midieron el agua extra-

vascular pulmonar indexada al peso predicho (EVLWI) y el índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI) utilizando el método de termodilución transpulmonar.

En el año 2013 Kushimoto et al, demuestran correlación de los diferentes niveles de gravedad del SDRA de acuerdo con la definición de Berlín con valores de EVLWI y el Índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI); Un EVLWI de 14,7 ml/Kg y un PVPI de 2.6 se co-relacionaron con SDRA leve, EVLWI de 16,2 ml/kg y un PVPI de 2.7 con SDRA moderado y un EVLWI de 20 ml/kg y un PVPI de 3.5 se co-relacionaron con SDRA severo. <sup>(13)</sup>

El grupo del Dr. Naranjo y Ardila-Castellanos de la Clínica FOSCAL y la Universidad autónoma de Bucaramanga, mediante un estudio piloto con 22 mediciones, encontró una relación positiva entre el valor de EVLWI y el número de “Cometas pulmonares” evaluadas por ecografía. <sup>(14)</sup>

Al momento múltiples estudios han sugerido las grandes ventajas que parece tener la determinación de EVLWI para la identificación temprana de pacientes con SDRA, así como en la predicción de mortalidad. Sin embargo, aún existen limitantes para poder considerar definitivamente al EVLWI

como herramienta diagnóstica y pronóstica especialmente se requieren de más estudios que demuestran la correlación entre EVLWI y SDRA, así como su papel en diferenciar sobrevivientes de no sobrevivientes.

### **III. PREGUNTAS DE INVESTIGACION**

a. ¿Existe asociación entre agua extra-vascular pulmonar indexada a peso predicho (EVLWI) medida al inicio del choque circulatorio con SDRA en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos?

b. ¿Existe asociación entre el EVLWI medida al inicio del choque circulatorio y la mortalidad al día 28 en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos adultos?

### **IV. HIPOTESIS INVESTIGATIVA**

a. La elevación del Agua extravascular pulmonar indexada a peso predicho (EVLWI)  $> 10$  ml/kg en fase temprana de los estados de choque circulatorio se asocia con el desarrollo de Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA).

b. La elevación del Agua extravascular pulmonar indexada a peso predicho (EVLWI)  $> 10$  ml/kg en fase temprana de los estados de choque circulatorio se asocia con Mortalidad al día 28

### **V. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE**

#### **V. 1. Síndrome de Distress Respiratorio Agudo**

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es una causa importante de insuficiencia respiratoria aguda, que suele estar asociada con insuficiencia orgánica múltiple. Varios trastornos clínicos pueden precipitar SDRA, incluyendo, neumonía, sepsis, aspiración de contenido gástrico, y el trauma grave. Desde la fisiopatología, el SDRA se caracteriza por edema debido al aumento de la permeabilidad pulmonar, hipoxemia arterial grave, y alteración de la excreción de dióxido de carbono.

Desde la descripción original del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en 1967, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de la patogénica y fisiopatología de la lesión pulmonar aguda (ALI).

Los criterios para el diagnóstico de SDRA han evolucionado. En 1988, un sistema de puntuación de cuatro puntos, proporciona una evaluación cuantitativa de la gravedad de la lesión pulmonar basada en el grado de hipoxemia, la presión al final de la espiración positiva (PEEP), la distensibilidad respiratoria estática, y la extensión de los infiltrados radiográficos.<sup>(15)</sup> En 1994, AECC recomienda criterios simplificados: hipoxemia arterial con  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$  mm Hg menor de 300 mmHg y menor de 200 mmHg para definir la lesión pulmonar aguda (LPA) y el SDRA, respectivamente, y opacidades radiográficas bilaterales sin evidencia de hipertensión de la aurícula izquierda.

Esta definición fue ampliamente utilizada, pero algunos investigadores consideraron que las definiciones dejan especificar el nivel de PEEP y / o la fracción de oxígeno inspirado. Posteriormente en el año 2012 se promueve la Definición de Berlín la cual incluye criterios de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg} - > 200 \text{ mmHg}$  (leve),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200 \text{ mmHg} - > 100 \text{ mmHg}$  (moderado) y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$  (severo) en cualquier caso con  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cms H}_2\text{O}$ , aparición de opacidades bilaterales en la Rx de tórax no explicados completamente por derrames, colapsos pulmonares/lobares, o la presencia de nódulos; edema pulmonar no explicado por falla cardiaca o sobrecarga de fluidos; y que estos criterios aparezcan a no mas de 1 semana de una lesión conocida o el empeoramiento de los síntomas respiratorios.

En la actualidad la definición de Berlín de SDRA tiene importantes reparos que ya mencionamos en el planteamiento del problema de este trabajo.

### **V.1.1 Etiología**

La neumonía bacteriana o viral es la causa más común de SDRA, La sepsis debido a las infecciones pulmonares, aspiración de contenido gástrico, y el trauma grave con choque también comúnmente puede precipitar la lesión. Menos frecuente, la pancreatitis aguda, transfusiones, reacciones a fármacos y las infecciones pulmonares por hongos y parásitos están vinculadas a SDRA. La coexistencia de dos o más de estos factores de riesgo pueden aumentar la probabilidad de desarrollar SDRA. <sup>(13, 14, 15, 16)</sup>

Los factores ambientales y genéticos que contribuyen a la susceptibilidad y la gravedad del SDRA se han convertido en un foco importante de investigación; el abuso crónico de alcohol aumenta el riesgo de LPA y el SDRA y la insuficiencia multiorgánica en el choque séptico. <sup>(17)</sup>

Las variantes en más de 25 genes han sido asociados con el desarrollo de SDRA y con los resultados clínicos incluyendo las variantes comunes de genes que regulan la inflamación, coagulación, función de la célula endotelial, la generación de radicales de oxígeno reactivos, y la apoptosis. <sup>(18, 19)</sup>

### **V.1.2 Fisiopatología**

La permeabilidad producida por la inflamación disregulada, la acumulación inapropiada y la actividad de los leucocitos y las plaquetas, la activación no controlada de vías de la coagulación, y una alteración de las barreras endoteliales alveolares y epiteliales permanecen centrales en los conceptos fisiopatológicos SDRA <sup>(20)</sup>.

La activación de la respuesta inmune innata por la unión de los productos microbianos a los receptores de reconocimiento de patrones (PAMP), como los receptores Toll-like en el epitelio pulmo-

nar y los macrófagos alveolares se reconoce ahora como una potente fuerza motriz para la inflamación pulmonar aguda. El delicado equilibrio entre la protección y la perjudicial respuesta inmune innata y adaptativa y vías hemostáticas pueden determinar si el daño alveolar continúa o se repara y se resuelven <sup>(21, 22)</sup>.

El aumento de la permeabilidad de las barreras microvasculares, resulta en la acumulación extravascular de líquido rico en proteínas; el edema es una característica cardinal de inflamación aguda y un mecanismo central fisiopatológico en el SDRA, el aumento de la permeabilidad también está relacionada con la transferencia de leucocitos y eritrocitos en el espacio alveolar en el SDRA. <sup>(22)</sup>.

Todo lo anterior se encuentra contenido y distribuido en las 3 fases en las que se divide el desarrollo del SDRA:

- **Fase aguda:** Exudativa. Caracterizada por la inundación alveolar de líquido rico en proteínas secundaria a una pérdida de la integridad de la base del capilar alveolar. La producción de sustancias como citoquinas pro-inflamatorias, oxidantes, proteasas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, activación y mediación de neutrófilos y macrófagos causa un daño en los dos tipos de células epiteliales alveolares: el daño en las células tipo I provoca la interrupción de la barrera alveolocapilar, permitiendo la filtración de sustancias dentro de los alveolos (proteínas, fibroblastos y demás). El daño en los neumocitos tipo II permite la disminución en la producción de surfactante conduciendo a atelectasias.

Hay alteraciones de la coagulación (fibrinólisis anormal, formación de trombos) llevando a una oclusión microvascular, causando cortocircuito intrapulmonar que conduce a hipoxemia. Disminuye el número de alveolos ventilados, incremento del shunt pulmonar, conduciendo a hipercapnia y acidosis respiratoria.

- **Fase de Resolución:** Proliferativa. Depende de la reparación del epitelio alveolar, el aclaramiento del edema pulmonar y la eliminación de proteínas del espacio alveolar. Las células tipo II proliferan por la membrana basal alveolar y se diferencian en células tipo I. Se elimina el líquido por la salida de los iones sodio mediada por los neumocitos tipo II. Las proteínas solubles se eliminan por difusión y las no solubles por endocitosis y transcitosis efectuada por las células tipo I y fagocitosis mediada por macrófagos.
- **Fase fibrótica:** el 55% de los pacientes con diagnóstico de SDRA que no sobreviven a la enfermedad, presentan un proceso fibrosante alveolar; lo cual ocurre gracias a la acumulación de células inflamatorias en los espacios alveolares, vasos sanguíneos y deposición anormal y excesiva de proteínas (colágeno) de la matriz extracelular. Lo anterior desencadena una disminución en la distensibilidad pulmonar e hipoxemia continua. <sup>(16,20, 22)</sup>

### V.1.3 Tratamiento

Muchos ensayos clínicos han evaluado las intervenciones farmacológicas, estrategias innovadoras con la ventilación con presión positiva, y otras formas de apoyo al tratamiento del SDRA, con el fin de avanzar en nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad.

#### a. Ventilación protectora pulmonar.

Tres ensayos clínicos aleatorizados demostraron que la ventilación pulmonar protectora con menores volúmenes corrientes y presiones de la vía aérea reduce la mortalidad en la LPA y el SDRA.

<sup>(23)</sup> La ventilación pulmonar protectora reduce la acumulación de edema pulmonar por la preservación de las propiedades de barrera del endotelio y epitelio alveolar <sup>(13)</sup>. La ventilación pulmonar protectora también regula la disminución de las vías pro inflamatorias, lo que resulta en la disminución de la acumulación de neutrófilos en los alvéolos y menores niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, y el receptor soluble de TNF 1 <sup>(24)</sup>.

## **b. Fluido terapia**

Aproximadamente hace 30 años, se demostró experimentalmente que la reducción de las presiones hidrostáticas vasculares a nivel pulmonar disminuye el edema pulmonar en el ajuste de aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. La importancia clínica de esta observación se confirmó cuando el ARDS Network informó en 1000 pacientes de un ensayo clínico aleatorizado, que una estrategia conservadora en el manejo de líquidos redujo significativamente la duración media de la ventilación mecánica por 2,5 días, diferencia que no se vio afectada por el uso del catéter en la arteria pulmonar <sup>(25, 26)</sup>.

El mecanismo beneficioso primario puede explicarse por un efecto favorable sobre las fuerzas de Starling: disminuir la presión vascular reduce la filtración de líquido transvascular, particularmente en presencia de aumento de la permeabilidad vascular pulmonar. Los niveles plasmáticos de la angiopoyetina-2 fueron menores en los pacientes que fueron tratados con un líquido conservador frente a una estrategia de líquido liberal, que apoya la hipótesis de que un mecanismo antiinflamatorio que explica este efecto <sup>(27)</sup>.

Los estudios desde 1990 muestran una reducción en la presión en cuña de la arteria pulmonar asociada a un aumento de supervivencia y un aumento de agua pulmonar extravascular asociado a resultados negativos en pacientes con SDRA. <sup>(28)</sup> Los valores elevados de EVLW son fundamentales en la fisiopatología del síndrome y están directamente relacionados con la severidad de la lesión pulmonar, la respuesta al tratamiento y la evolución clínica. <sup>(29)</sup> La literatura disponible sugiere que EVLW es un buen predictor de la mortalidad con odds de 8,8. <sup>(30)</sup>

## **c. La ventilación mecánica en prono**

La posición prona se ha utilizado durante muchos años para mejorar la oxigenación en pacientes que requieren soporte ventilatorio mecánico en SDRA. Diversos estudios han demostrado cómo

la oxigenación mejora en decúbito prono cuando se compara con la posición decúbito supino y así mismo demuestra la disminución en la lesión inducida por el ventilador.

En el año 2013, el Grupo del Dr. Guerin publica el estudio PROSEVA el cual es un ensayo multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado, en el que se asignaron aleatoriamente 466 pacientes con SDRA grave a Ventilación mecánica en posición prono por al menos 16 horas o ventilación mecánica en decúbito supino. La mortalidad a los 28 días fue del 16,0% en el grupo prono y del 32,8% en el grupo supino ( $P < 0,001$ ). El cociente de riesgo de muerte en decúbito prono fue 0,39 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,25 a 0,63). La mortalidad a 90 días sin ajustar fue del 23,6% en el grupo en decúbito prono frente al 41,0% en el grupo en decúbito supino ( $P < 0,001$ )<sup>(31)</sup>. Posteriormente otros Meta análisis no han logrado demostrar diferencias estadísticamente significativas tal vez por la heterogeneidad de los estudios<sup>(32)</sup> pese a lo cual la estrategia de ventilación mecánica en prono iniciada de forma temprana y por periodos mínimos de 16 a 18 horas se encuentra entre las estrategias universalmente aceptadas en el manejo del SDRA.

## **V.2. Los estados de choque**

El choque es la expresión clínica de insuficiencia circulatoria que da como resultado una utilización inadecuada del oxígeno celular. El choque es una condición común en cuidados intensivos, que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI). El diagnóstico de choque se basa en signos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos, que se pueden resumir en tres componentes. En primer lugar, suele haber hipotensión arterial sistémica, pero la magnitud de la hipotensión puede ser sólo moderada, especialmente en pacientes con hipertensión crónica. Por lo general, en adultos, la presión arterial sistólica es menor de 90 mm Hg o la presión arterial media es menor de 70 mm Hg, con taquicardia asociada. En segundo lugar, existen signos clínicos de hipoperfusión tisular, que se manifiestan a través de las tres "ventanas" del cuerpo:

cutáneo (piel fría y húmeda, con vasoconstricción y cianosis, hallazgos que son más evidentes en estados de bajo flujo), renal (producción de orina de  $<0,5$  ml por kilogramo de peso corporal por hora) y neurológico (estado mental alterado, que típicamente incluye obnubilación, desorientación y confusión). En tercer lugar, la hiperlactatemia suele estar presente, lo que indica un metabolismo celular del oxígeno anormal. El nivel normal de lactato en sangre es de aproximadamente 1 mmol por litro, pero el nivel aumenta ( $> 1,5$  mmol por litro) en la insuficiencia circulatoria aguda. <sup>(33)</sup>

### **V.2.1 Clasificación**

El choque es el resultado de cuatro mecanismos fisiopatológicos potenciales, y no necesariamente exclusivos: 1. Hipovolemia (por pérdida de líquido interna o externa), 2. factores cardiogénicos (p. Ej., Infarto agudo de miocardio, miocardiopatía en etapa terminal, enfermedad cardíaca valvular avanzada, miocarditis o arritmias cardíacas ), 3. obstrucción (p. ej., embolia pulmonar, taponamiento cardíaco o neumotórax a tensión) o 4. factores distributivos (p. ej., sepsis grave o anafilaxia por la liberación de mediadores inflamatorios). Los primeros tres mecanismos se caracterizan por un gasto cardíaco bajo y, por lo tanto, inadecuado transporte de oxígeno. En el choque distributivo, el principal déficit se encuentra en la periferia, con disminución de la resistencia vascular sistémica y alteración de la extracción de oxígeno. Normalmente, en tales casos, el gasto cardíaco es alto, aunque puede ser bajo como resultado de la depresión miocárdica asociada. Los pacientes con insuficiencia circulatoria aguda a menudo tienen una combinación de estos mecanismos. Por ejemplo, un paciente con choque distributivo por pancreatitis severa, anafilaxia o sepsis también puede tener hipovolemia y choque cardiogénico por depresión miocárdica. <sup>(33)</sup>

### **V.3. Agua Extravascular Pulmonar y sus implicaciones clínicas.**

El agua extravascular pulmonar (EVLW) es la cantidad de agua contenida en los pulmones fuera de la vasculatura pulmonar. Corresponde a la suma del líquido intersticial, intracelular, alveolar y

linfático, sin incluir los derrames pleurales. Un aumento en EVLW es la explicación fisiopatológica del edema pulmonar hidrostático y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).<sup>(34)</sup>

El EVLW también está elevada en muchos pacientes con shock séptico y en estado crítico. Durante muchos años esta variable solo podía medirse *ex vivo*.

La aparición de la termo dilución transpulmonar ha abierto el área de investigación de EVLW en el ámbito clínico.

Durante los últimos años, se han dedicado muchos estudios a EVLW en el campo de la investigación de cuidados intensivos y SDRA. Se han centrado en la validación de su medición y su valor para la caracterización del edema pulmonar, para la estratificación pronóstica de pacientes críticamente enfermos, para la evaluación de tratamientos dirigidos al pulmón y para la estrategia de manejo de líquidos.<sup>(34)</sup>

Fisiológicamente, hay una fuga normal de líquido y disolventes desde los micro vasos 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 de líquido hacia el exterior de los micro vasos 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 alveolo-capilar.<sup>(35)</sup>

El volumen de EVLW está estrictamente controlado por el sistema de drenaje linfático, que elimina constantemente 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 alrededor de

$7.4 \pm 3.3$  mL/kg ( $7.5 \pm 3.3$  mL/kg para hombres y  $7.3 \pm 3.3$  mL/kg para mujeres). Un valor  $>$  a 10 ml / kg, parece relacionarse cómo un signo temprano de edema pulmonar. <sup>(34, 36)</sup>

En una serie de 534 pulmones normales, Tagami et al. Informaron un valor de EVLWI de  $7,3 \pm 2,8$  ml / kg, lo que sugiere que los valores normales de EVLWI pueden ser  $\leq 10$  ml / kg. El aumento del EVLW puede ocurrir como resultado del aumento de la presión hidrostática microvascular pulmonar o de la presión oncótica sanguínea disminuida o como resultado del aumento de la permeabilidad de la barrera alveolo-capilar, como típicamente sucede en el SDRA. En el SDRA, cuanto mayor es el aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar, mayor es la filtración de líquido hacia el exterior de los microvasos, a cualquier presión hidrostática microvascular pulmonar dada. <sup>(34, 35, 36)</sup>

Durante el SDRA, aumenta la presión hidrostática micro vascular pulmonar, lo que ocurre con frecuencia como resultado de la reanimación con líquidos en la insuficiencia circulatoria asociada, el aumento del EVLW es tanto más pronunciado a medida que aumenta el deterioro de la permeabilidad pulmonar. En las primeras etapas, el aumento de EVLW está regulado por el aumento compensatorio del drenaje linfático. Sin embargo, a una alta tasa de filtración de líquidos, el drenaje linfático se satura y el EVLW ingresa a los alvéolos. En el SDRA, el aclaramiento del líquido alveolar se ve afectado y la red linfática se daña, todo lo cual contribuye a la acumulación de EVLW. En pacientes críticamente enfermos, una terapia guiada por un algoritmo basado en el control del aporte hídrico conduce a acortar la necesidad de uso de vasopresores, catecolaminas y ventilación mecánica. <sup>(37, 38)</sup>

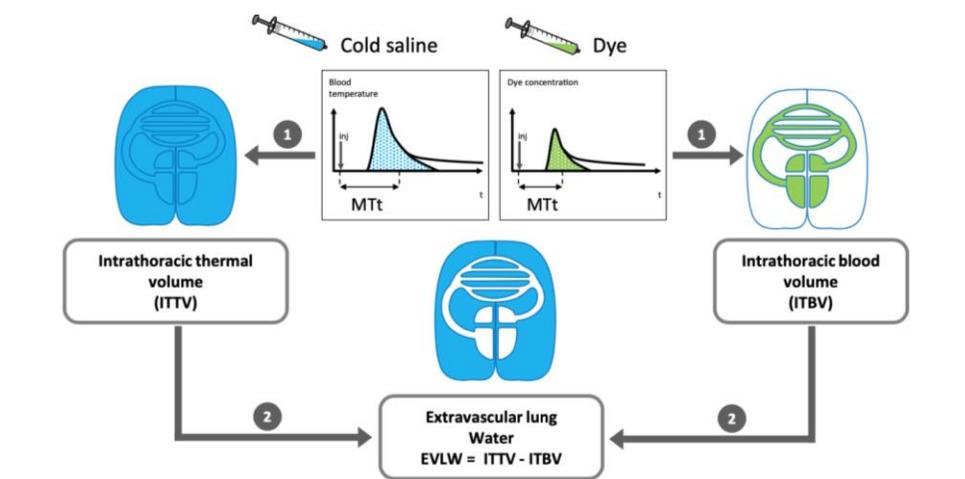
Diversos estudios han demostrado que EVLWI y PVPI predicen la mortalidad en diversas categorías de pacientes críticos. El EVLWI predijo la mortalidad en sepsis grave o choque séptico, pero también en pacientes quemados y en una población general de pacientes críticamente enfermos

<sup>(39)</sup>. En algunos de estos estudios, se demostró que EVLWI predice la mortalidad independientemente de otros marcadores de enfermedad. Algunos de estos estudios se incluyeron en una revisión sistemática de la literatura, que confirmó este valor pronóstico de EVLWI en pacientes críticamente enfermos <sup>(40)</sup>.

En 200 pacientes con SDRA, el grupo del Dr. Teboul informó que el valor máximo de EVLWI registrado durante el curso del SDRA, pero no el valor de EVLWI en el día 1 predecía la mortalidad en el día 28 de manera independiente. Al respecto este trabajo pretende confirmar o refutar dichos hallazgos y evaluar el papel del EVLWI medido al día 1 y su correlación con los criterios de SDRA y la mortalidad. De encontrar relación del EVLWI con SDRA tempranamente y con mortalidad podría ser de mucha utilidad su uso como guía en la instauración temprana de medidas restrictivas de volumen, estrategia de protección pulmonar de forma temprana y como límite en la administración e cargas de fluidos. <sup>(41)</sup>

#### **V.4. Termodilución Transpulmonar.**

El principio de la termo dilución transpulmonar no es nuevo; ya en 1959 el Dr Lewis presentaba sus primeros estudios de termo dilución transpulmonar con doble indicador utilizando indicador térmico y verde de indocianina; sin embargo fue solo hasta el año 2000 cuando los sistemas PiCCO (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany ) y Volumen View ( Edwards LifeSciences, Irvine, United States of America) logran desarrollar plataformas estables para su correcta medición con indicador térmico simple, Estas plataformas miden el gasto cardíaco, pero también proporcionan otras valiosas piezas de información hemodinámica.



**Figura 1** Tomado de: *Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications* Jozwiak et al. *Ann. Intensive Care* (2015) 5:38

El abordaje de la TPTD es bastante diferente del cateterismo de la arteria pulmonar en muchos aspectos. El atractivo de este enfoque y el hecho de que la técnica es fácil de configurar probablemente expliquen por qué ha aumentado el uso de TPTD.

La TPTD determina un número de parámetros hemodinámicos, como la precarga, poscarga y contractilidad y la predicción de la respuesta a volumen en pacientes hipovolémicos. <sup>(37)</sup>

Un volumen conocido que actúa como indicador de temperatura (solución salina fría) es inyectada por una vía venosa central. La carga resultante de sangre fría recorre el tórax y es censada por el termistor en una línea arterial que puede ser femoral, axilar o radial generando una curva de disipación. El gasto cardiaco es calculado a partir de dicha curva usando la ecuación de Stewart Hamilton. El sistema analiza el contorno de la onda de pulso arterial lo cual permite mediciones continuas de gasto cardiaco, resistencias vasculares y predictores de respuesta a volumen <sup>(41)</sup>. A

diferencia de los métodos no calibrados, los cuales tiene hasta un 15% de margen de error, el gasto cardiaco medido por termo dilución transpulmonar y análisis del contorno de la onda de pulso disminuye dicho margen a 3%.

Los parámetros resultantes del análisis del contorno de la onda de pulso y la termo dilución transpulmonar son: 1. *Relacionados con precarga*: Volumen Global tele Diastólico (GEDV), Volumen de Sangre Intratorácica (ITBV); 2. *Relacionados con la función de órgano*: Agua extravascular pulmonar (EVLW) e Índice de permeabilidad pulmonar vascular (PVPI); 3. *Relacionados con la Poscarga*: Resistencia vascular sistémica (p - RVS); 4. *Relacionados con la respuesta a volumen*: Variación del Volumen Sistólico (SVV) y Variación de la Presión de Pulso (PPV); 5. *Relacionados con la contractibilidad*: Gasto cardiaco continuo (p-CCO), Índice Cardiaco (p-CCI), Índice de Fuerza Cardiaca (CFI), Fracción de eyección global (GEF); 6. *Relacionados con el flujo*: Volumen sistólico (p-SV).

## **VI. JUSTIFICACION**

Como lo hemos mencionado antes, la definición de Berlín viene siendo fuertemente cuestionada en su capacidad de identificar tempranamente los pacientes con SDRA. Estos cuestionamientos se basan en la baja especificidad de 63% para identificar daño alveolar difuso y el bajo nivel de reconocimiento del SDRA por parte de los médicos que enfrentan esta patología.

Son pocos los estudios que han evaluado la asociación del EVLWI al inicio del estado de choque con el desarrollo posterior de SDRA y mortalidad.

Encontrar una asociación positiva serviría de base para el inicio de estudios prospectivos que permitan establecer con mayor certeza la existencia de asociación clínica de relevancia para la toma de decisiones clínicas.

## **VII. OBJETIVOS.**

### **VII.1. Objetivo general:**

Determinar la asociación entre agua extra-vascular pulmonar indexada a peso predicho (EVLWI) medida al inicio del estado de choque con SDRA y Mortalidad.

### **VII.2. Objetivos específicos.**

1. Caracterizar las condiciones demográficas y clínicas de los pacientes con choque que ingresaron a la UCI adultos
2. Establecer la asociación del EVLWI con SDRA en pacientes en estado de choque ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos entre 2014 y 2020, Ajustando por variables demográficas y clínicas.
3. Identificar la asociación del EVLWI con Mortalidad en pacientes en estado de choque ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos entre 2014 y 2020, Ajustando por variables demográficas y clínicas.

## **VIII. METODOLOGÍA.**

### **VIII.1 Tipo de estudio.**

Estudio observacional analítico tipo cohorte retrospectiva. (Con base de datos secundaria).

### **VIII.2 Población objeto de estudio:**

Se incluyeron pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Departamental de Nariño con diagnóstico de choque de diversa etiología reanimados bajo monitoria de termo dilución transpulmonar y análisis de la onda de pulso bajo plataforma PICCO (Pulsión Medical Systems, Munich, Germany ) del 1 de enero de 2014 al 30 de Junio de 2020.

### **VIII.3 Tamaño de la Muestra:**

Se trabajó con una fuente de datos secundaria de la unidad de cuidados intensivos adultos. Cuando se encontraron dudas acerca de la información disponible se realizó análisis de historias clínicas bajo la autorización expresa del comité de ética. No se requirió cálculo del tamaño de muestra porque se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **VIII.4 Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes en estado de choque de cualquier etiología.
- Pacientes en estado de hipoperfusión tisular, definido por: hipotensión refractaria, alteración del estado de conciencia, oliguria, acidosis láctica con lactato  $> 1.5$ , o Falla de uno o más órganos, reanimados bajo protocolo de reanimación guiado por monitoria con tecnología PiCCO.

### **VIII.5 Criterios de exclusión:**

- Pacientes fallecidos en las primeras 24 horas luego de la colocación del catéter para monitorización con PiCCO.
- Mujeres con prueba de embarazo positiva o embarazo confirmado.
- Pacientes con contraindicación para colocación del catéter femoral.
- Pacientes con arritmias cardíacas.
- Pacientes con orden de no resucitación.

- Pacientes que no cuenten con información completa de las variables del estudio.

### **VIII.6. Variables de estudio:**

1. Variables de respuesta: SDRA y Mortalidad
2. Variables de exposición: EVLWI
3. Coovariables: Condiciones clínicas y demográficas

En el anexo 1 se hace una descripción detallada de todas las variables

### **VIII.7 Fuentes y técnicas de recolección de datos.**

La información se extrajo de la base de datos secundaria de la unidad de cuidados intensivos aplicando el instrumento de recolección de la información diseñado específicamente para tal fin (Ver anexo 2), que recogió variables generales de datos demográficos, diagnósticos de ingreso, tipo de choque, Soporte hemodinámico, Variables de perfusión, complementarias de la medición de gases arteriales y venosos (Lactato arterial, Índice de entrega de Oxígeno  $IDO_2$ , Índice de consumo de Oxígeno  $IVO_2$ , presión arterial de oxígeno  $PaO_2$ , Saturación venosa de oxígeno  $SvO_2$ ), de la monitorización de la ventilación mecánica (Fracción inspirada de Oxígeno  $FiO_2$ , distensibilidad y Presión positiva al final de la espiración PEEP), de las radiografías de tórax (presencia de infiltrados). El momento en que fueron evaluados cada una de estas variables se especifica en el anexo 1.

La información fue recolectada directamente por el investigador principal y por una enfermera profesional con especialización en cuidado crítico y entrenada para la recolección de la información.

### VIII.8 Control de sesgos:

- **Sesgos de selección:** Se seleccionaron todos los individuos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión los cuales están definidos según referentes teóricos.
- **Sesgos de información:** Se excluyeron pacientes que no contaban con información completa de las variables de respuesta y estudio. De otra parte, se tuvo en cuenta todas las posibles covariables que pudieran influenciar los desenlaces y que fueron tenidas en cuenta en el ajuste.
- **Sesgos de confusión:** Se aplicaron modelos multivariados entre la variable de respuesta y la variable de estudio en presencia de todas las covariables incluidas.

## IX. ASPECTO ETICOS Y LEGALES

La presente investigación se ajusto a los lineamientos estipulados en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (Resolución 008430 de 1993), y es considerada como una investigación sin riesgo. Se siguieron los principios éticos consignados en la Declaración de Helsinki de 2008, y lo estipulado por la Ley 1581 de 2012, lo cual faculta a los participantes en este estudio para conocer los datos obtenidos.

Se garantizaron los principios éticos en investigación *de:*  
**Beneficencia** respetando siempre la primacía que tienen los derechos e intereses de las personas participantes del estudio sobre el objetivo de evaluar los dispositivos médicos.  
**No maleficencia** considerando sin excepción todas la normas y estándares éticos, jurídicos y legales que para investigación en humanos se han suscrito a nivel nacional e internacional, y nunca permitiendo que un requisito del proyecto vaya a disminuir o suprimir la protección integral para los participantes.

**Justicia** se resguardo en el sentido en que este trabajo estuvo diseñado, protocolizado, proyectado y fue supervisado sólo por profesionales que cuentan con la formación y calificación científica y ética que garantizara la nula afectación a la integridad personal, académica y social de los participantes. Además, se propendió por el medio ambiente utilizando el mínimo de recursos necesarios para no generar impacto de contaminación.

**Respeto** porque se protegió la dignidad, la integridad, la confidencialidad y la intimidad de cada uno de los participantes y de la información que se obtuvo de su desempeño en el presente proyecto de investigación.

**Adicionalmente se tuvo en cuenta:**

**Consentimiento Informado** No se requirió por ser retrospectivo.

**La confidencialidad** de los datos de los participantes se garantizo de manera absoluta. Dicha información solo estuvo disponible para el investigador principal, su tutor, su asesor epidemiológico y su grupo cerrado de colaboradores.

**Protección de datos** La confidencialidad de la información y datos que fueron recolectados en el presente proyecto de investigación se manejaron bajo los lineamientos estipulados en la Ley Estatutaria 1581 de 2012.

El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional. (Ver anexo 6).

## **X. ANALISIS ESTADISTICO:**

### **X.1. Características generales o Univariado:**

Los resultados se expresan según la naturaleza de las variables: variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov Smirnov y las variables que provienen de una población que no tienen distribución normal se expresaron en mediana y rangos inter-cuartilicos. De igual forma las variables con distribución normal se expresan en media y desviación estándar.

### **X.2. Análisis comparativo o Bivariado:**

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para evaluar las variables cualitativas. Para variables cuantitativas se utilizó la prueba de t- Student o U de Mann Whitney de acuerdo con la prueba de normalidad y obtener así el valor de significancia (p).

### **X.3. Análisis multivariado:**

Se aplicó un modelo de regresión logística binaria para explicar tanto el desarrollo de SDRA como la mortalidad al día 28.

### **X.4. Análisis de supervivencia y Regresión de Cox.**

Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox que nos permitió determinar el tiempo promedio de mortalidad en pacientes con choque circulatorio en general, y para los grupos de pacientes que desarrollaron SDRA, y SDRA con EVLWI alto (>10 ml/kg). Para tal fin inicialmente se incluyeron todas las variables que alcanzaron el nivel de significancia  $p < 0,20$  así como la variable de efecto EVLWI, SDRA y aquellas que a juicio del investigador tuvieron plausibilidad

biológica. Se realizaron curvas de supervivencia y regresión de Cox. Finalmente quedaron en el modelo únicamente aquellas variables que cumplieron con el supuesto  $p < 0,05$ .

\*Para el análisis estadístico se utilizó SPSS Versión 25.

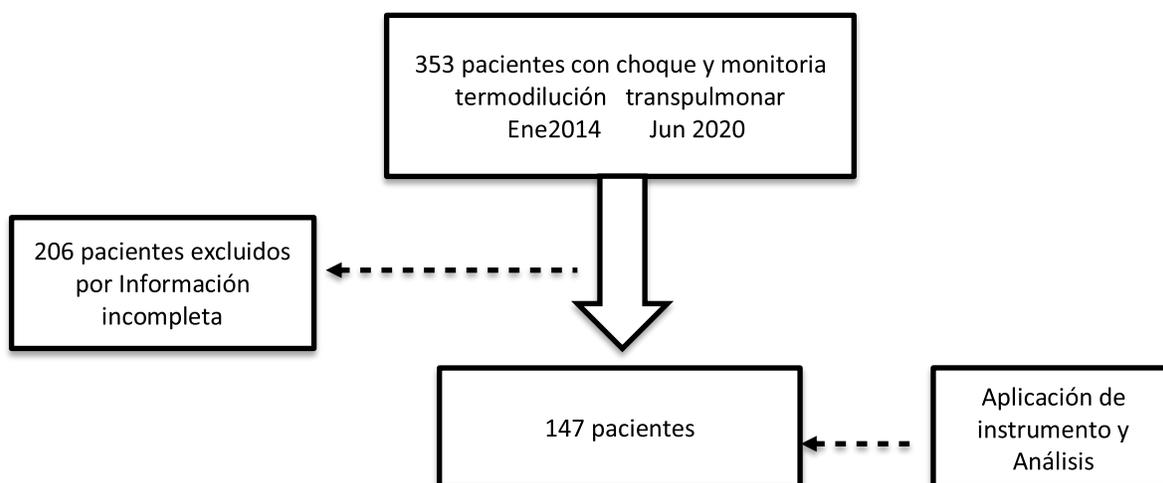
## XI. RESULTADOS

Los resultados se expresan según la naturaleza de las variables: Variables cualitativas con frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión y también se aplicaron pruebas de normalidad.

### Características de la población estudiada

De 353 pacientes población objeto, se excluyeron Doscientos seis (206) pacientes y solo ciento cuarenta y siete (147) pacientes fueron incluidos en los análisis.

**Gráfica 1. Recolección de datos**



### XI. 1. Características de los pacientes

#### I. Características generales y clínicas

El 35.3% (n=52) de los pacientes fueron de género femenino. La edad promedio fue de 50.5 años con una desviación estándar de 19.9 años. El 61% (n=90) de los pacientes procedía del área rural.

Las características generales de los pacientes se presentan en la tabla 1.

El tipo de choque mas frecuente con que ingresaron los pacientes fue el choque distributivo con 52,4% (n= 75 choque séptico + 2 choque neurogènico). La severidad del cuadro clínico de los pacientes se evaluó de acuerdo con los puntajes de APACHE II y SOFA que tuvieron una media de  $26\pm 7$  y  $9\pm 3$  puntos respectivamente. El grado de hipoperfusión tisular fue evaluado por los niveles de lactato arterial que obtuvo un promedio  $5,2\pm 3,4$  mmol/L. (tabla 1).

**Tabla 1**

*Características Generales y clínicas de la población estudiada*

<b>Variable</b>	<b>Promedio</b>	<b>Min – Max (DS)</b>
Edad (años)	50,5	17 – 85 (19,9)
Peso Real (Kg)	68,7	45 – 110 (9,8)
Talla cms	166,9	146 – 188 (7,4)
IMC (kg/M2)	24,5	15 – 31 (2,4)
Peso Predicho (Kg)	61,6	39 – 82 (8,6)
APACHE II*	26	5 – 51 (7,39)
SOFA*	9	2 – 22 (3,19)
TISS 28*	34	7 – 60 (10,15)
Lactato Arterial mmol/l	5,2	1 – 21 (3,47)
<b>Tipo de Choque</b>	<b>Fr</b>	<b>%</b>
Séptico	75	51%
Hipovolémico	42	28,6%
Cardiogénico	28	19%
Otro	2	1,4%

\*Puntaje, Min= mínimo, Max= máximo, DS= Desviación estándar

Con relación a las características clínicas y ventilatorias de los pacientes el promedio de agua extravascular pulmonar indexada (EVLWI) fue de 11,69 ml/kg con una desviación estándar de 6,28 ml/kg. El balance hídrico en las primeras 24 horas de soporte en la UCI tuvo un promedio de  $3,58 \pm 3,45$  lts. Los pacientes permanecieron en la UCI en promedio  $8 \pm 7$  días. (tabla 2).

**Tabla 2**

*Características clínicas y ventilatorias*

<b>Variable</b>	<b>Promedio</b>	<b>RIC</b>	<b>Min-Max (DS)</b>
EVLWI (ml/Kg)	11,69	8	4 – 11 (6,28)
PVPI	2,69	1	1 – 9 (1,14)
Pa/FiO <sub>2</sub> (mmHg/%)	219	103	36 – 474 (89,15)
Peep (cmsH <sub>2</sub> O)	6,9	3	4 -16 (2,28)
Distensibilidad (ml/cmsH <sub>2</sub> O)	54,5	25	12 – 282 (32,8)
Balance Hídrico día 1 (ml/24)	3588	4633	-2711 – 14737 (3454)
Días de Ventilación Mecánica	5,59	6	1 -25 (4,34)
Días de estancia en UCI	8	7	1-55 (7,88)

\*Puntaje, Min= mínimo, Max= máximo, DS= Desviación estándar, RIC= rango intercuartilico

Con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación, se analizaron dos grupos según el punto de corte máximo a partir del cual la literatura considera el EVLWI como indicador de edema pulmonar (>10 ml/Kg). El 43,5% (N=64) de los pacientes en estado de choque cursaron con EVLWI alto y tenían una mediana de EVLWI de 15,5 ml/kg con un rango intercuartilico de 8 ml/kg. (tabla 3).

**Tabla 3***Distribución de pacientes según EVLWI alto Vs Bajo*

<b>EVLWI</b>	<b>% (Fr)</b>	<b>Me</b>	<b>Min-Max (DS)</b>	<b>RIC</b>
General	100% (147)	9	4 – 38 (6,2)	8
≤10mlKg	56,5% (83)	7	4 – 10 (1,5)	3
>10mlKg*	43,5% (64)	15,5	11 – 38 (5,8)	8

\*EVLWI alto >10 ml/kg, Me= Promedio, Min= Mínimo, Max= Máximo, DS= Desviación Estándar, RIC = Rango Intercuartílico

Cuando se comparan las características demográficas y clínicas entre EVLWI alta Vs. Bajo encontramos que la Edad, El PVPI, el índice de oxigenación PaFiO<sub>2</sub>, la distensibilidad, el nivel de Peep, los días de ventilación mecánica y los días de UCI tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos; es así como observamos que para el grupo de pacientes con EVLWI alto, la mediana del índice de permeabilidad vascular pulmonar (PVPI) fue de 3,1 con una variabilidad en el 50% de los datos de 2, a diferencia del grupo que tenía EVLWI bajo cuyo PVPI obtuvo una mediana de 2,12 (p 0,000). Para PaFiO<sub>2</sub>, distensibilidad, y el nivel de PEEP se encontró diferencia significativa (p 0,005, p0,024, p0,000 respectivamente). (tabla 4).

Con respecto al grupo de pacientes que desarrollaron SDRA, existió diferencia con significancia estadística en las medianas del nivel del EVLWI, PVPI, PEEP, días de VM y días de estancia en UCI, así como en el promedio de la PaFiO<sub>2</sub>. La mediana de EVLWI en el grupo con SDRA fue de 14 ml/kg (RIC 10 ml/kg) y la mediana de EVLWI en el grupo que no desarrollo SDRA fue de 8 ml/kg (RIC 4 ml/kg) (p 0,000). El resto de las características demográficas y clínicas de los pacientes no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos. (tabla 5).

**Tabla 4***Características Demográficas y clínicas según EVLWI alto Vs. Bajo*

Variables	EVLWI ≤10 ml/Kg		EVLWI >10 ml/Kg		Valor p
	Grupo 1 n=83		Grupo 2 n=64		
	Me (min-Max)	DS (RIC)	Me (min-Max)	DS (RIC)	
Edad (años)	46 (17 – 81)	18,9 (33)	64 (18 – 85)	19,8 (33)	0,001
Peso actual (Kg)	70 (48 – 110)	9,8 (10)	68 (45 – 88)	9,8 (14)	0,715
Estatura (cms)	170 (149 – 188)	7,4 (11)	169 (146 – 176)	7,4 (12)	0,518
IMC (Kg/m2)	24,1 (18 – 31)	2,3 (2,4)	24,8 (15 – 30)	2,6 (2,7)	0,206
APACHE II*	26 (5 – 51)	7,2 (8)	27 (10 – 45)	7,6 (10)	0,799
TISS 28*	37 (15 – 58)	8,4 (10)	33 (7 – 60)	11,8 (19)	0,055
SOFA*	10 (2 – 22)	3,3 (3)	9 (2 – 15)	2,9 (4)	0,199
Lactato arterial (mmol/L)	4,3 (1 – 21)	3,4 (4)	4,5 (1 – 18)	3,5 (5)	0,974
PVPI*	2,12 (1 - 4)	0,6 (1)	3,1 (2 – 9)	1,3 (2)	0,000
PaFiO2 (mmHg/%)	231 (49 – 474)	86 (103)	202 (36 – 409)	87 (130)	0,005
Distensibilidad (ml/cmsH2O)	49 (12 – 138)	22,6 (22)	42 (14 – 282)	42,6 (28)	0,024
PEEP (cmsH2O)	5 (4 – 14)	2 (3)	8 (5 – 16)	1,4 (5)	0,000
Balance hídrico (ml/24h)	2426 (-1498 – 14737)	3415 (4037)	3055 (-2711 – 14432)	3524 (4860)	0,614
Días VM (días)	4 (1 – 20)	4,4 (6)	4 (1 – 25)	4,2 (5)	0,270
Días UCI (días)	6 (1 – 55)	9,3 (8)	5 (1 – 25)	4,9 (6)	0,149

\*puntaje. significancia a partir de prueba de U de mann Whitney para variables de distribución no normal

**Tabla 5***Características Demográficas y clínicas según SDRA*

Variables	No SDRA		Si SDRA		Valor p
	Grupo 1 n=92		Grupo 2 n=55		
	Me (min-Max)	DS (RIC)	Me (min-Max)	DS (RIC)	
EVLWI ml/kg	8 (4 – 36)	5,3 (4)	14(5-38)	6,7 (10)	0,000
Edad (años)	51 (17 – 83)	19 (32)	58 (18 – 85)	21,2 (39)	0,127
Peso actual (Kg)	69 (48 – 110)	9,9 (13)	69 (45 – 83)	9,7 (13)	0,879
Estatura (cms)	170 (150 – 188)	7,3 (12)	169 (146 – 176)	7,7 (11)	0,670
IMC (Kg/m2)	24,1 (18 – 31)	2,3 (3)	24,7 (15 – 30)	2,5 (2)	0,526
APACHE II*	26 (5 – 51)	7,5 (9)	27 (10 – 43)	7,2 (9)	0,431
TISS 28*	35 (7 – 59)	10,5 (15)	35 (13 – 60)	9,5 (10)	0,749
SOFA*	9,5 (2 – 18)	3,2 (4)	9 (4 – 22)	3,1 (4)	0,957
Lactato arterial (mmol/L)	4,1 (1 – 21)	3,8 (5)	4,8 (1 – 13)	2,8 (4)	0,545
PVPI*	2,22 (1 – 9)	1.0 (1)	2,7 (1 – 7)	1,2 (2)	0,001
PaFiO2 (mmHg/%)	229 (49 – 474)	83,5 (101)	204 (36 – 442)	94 (127)	0,015
Distensibilidad (ml/cmsH2O)	50 (12 – 107)	19,8 (22)	43 (14 – 282)	47,2 (30)	0,104
Peep (cmsH2O)	5 (4 – 16)	2,2 (3)	8 (5 – 14)	2,3 (5)	0,036
Balance hídrico (ml/24h)	2675 (-2711 – 14737)	3397 (4282)	2951 (-968 – 14432)	3577 (4951)	0,955
Días VM (días)	3,5 (1 – 25)	4,1 (5)	6 (1 – 20)	4,5 (7)	0,015
Días UCI (días)	5 (1 – 55)	8,2 (6)	8 (1 – 33)	6,9 (8)	0,017

\*puntaje. significancia a partir de prueba de U de mann Whitney para variables de distribución no normal

## XI.2 SDRA según EVLWI y variables clínicas

El 37,4% (n=55) de la población analizada presentó SDRA. Un subgrupo de pacientes con EVLWI alto, choque séptico y lactato arterial alto, tuvieron los Riesgos Absolutos (RA) y Riesgos Relativos (RR) mayores y solo significativos para presentar SDRA en los dos primeros. El choque cardiogénico e hipovolémico mostraron RR tipo protector, pero no significativo. Ver tablas 6 y 7.

**Tabla 6**

*Riesgo absoluto y Relativo de SDRA en pacientes con EVLWI alto*

	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	IC 95%	Valor p
	RA% (Fr)	RR		
SDRA	37,4% (55)	2,29	(1,58 – 3,30)	0.000

\*Versus no SDRA

**Tabla 7**

*Riesgos Absolutos y Relativos de SDRA según Variables Clínicas*

	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	(IC 95%)	Valor p
SDRA	RA% (Fr)	RR		
EVLWI >10 ml/kg	57,8% (37)	2,66	(1,68 – 4,22)	0,000
Choque Séptico	48% (36)	1,81	(1,15 - 2,85)	0,007
Choque Cardiogénico	21,4% (6)	0,52	(0,24 - 1,09)	0,052
Choque Hipovolémico	31% (13)	0,77	(0,46 - 1,28)	0,306
Lactato >2mmol/l	31,3% (46)	1,01	(0,87 - 1,17)	0,872

### XI. 3. MORTALIDAD.

#### 1. MORTALIDAD, EVLWI y SDRA

Del total de los registros analizados (=147), la mortalidad al día 28 fue del 53,1% (n=82) y un 95% de los fallecimientos ocurrieron en UCI. El análisis según nuestra hipótesis de trabajo muestra que el 47,7% (n=39) de los pacientes que fallecieron tenían EVLWI > 10 ml/kg, con un riesgo relativo de 1,17 pero no significativo respecto al grupo del EVLWI normal. Tampoco hallamos diferencias significativas en términos de mortalidad entre los pacientes con SDRA en comparación de los que no tuvieron esta condición (p=0,138). El grupo de pacientes con SDRA y EVLWI alto presentaron mayores riesgos de mortalidad, pero sin significancia estadística (p=0,095). (tabla 8).

**Tabla 8**

*Riesgos Absolutos y Relativos para Mortalidad según grupo*

Mortalidad	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	Valor p*
	RA% (Fr)	RR (IC 95%)	
General	53,1% (82)	-	-
Muertes en UCI	95,1% (78)	17,25 (6,66 – 44,65)	0,000
EVLWI>10 ml/Kg	47,6% (39)	1,17 (0,88 – 1,56)	0,269
SDRA	42,7% (35)	1,24 (0,93 – 1,65)	0,138
SDRA y EVLWI > 10 ml/Kg	30,5% (25)	1,30 (0,97 – 1,73)	0,095

\*Versus NO presencia

## 2. Análisis entre Mortalidad, SDRA y EVLWI:

Para evaluar nuestra hipótesis de investigación, realizamos análisis para mortalidad general y luego según grupos de acuerdo con la presencia o no de SDRA y el EVLWI alto o normal. Se realizó análisis bivariado, multivariado y regresión logística. Ninguna variable mostró significancia estadística para mortalidad general a 28 días de seguimiento evaluando cada variable según EVLWI alto y SDRA. Las variables que mostraron un mayor riesgo relativo de mortalidad fueron la presencia de choque séptico y la presencia de lactato alto en el subgrupo de EVLWI alto más SDRA, pero tampoco alcanzaron diferencias significativas. La mortalidad en aquellos pacientes que desarrollaron SDRA no difirió de la mortalidad en aquellos que no presentaron esta condición clínica. La presencia de choque hipovolémico se asoció con menor mortalidad al compararlo con los pacientes con otros tipos de choque. (tablas 9)

**Tabla 9**

*Riesgos absolutos y relativos para mortalidad según EVLWI*

	Grupo EVLWI Alto		Grupo EVLWI Alto + SDRA	
	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo	Riesgo Absoluto	Riesgo Relativo
	RA % (Fr)	RR (IC95%)	RA % (Fr)	RR (IC95%)
Masculino	40,4% (23)	1,06 (0,76 – 1,47)	26,3% (15)	1,25 (0,90 – 1,76)
Lactato >2mmol	47,15 (32)	1,19 (0,87 – 1,63)	30,9% (21)	1,37 (1,00 – 1,86)
<b>Tipo Choque</b>				
Séptico	59,6% (28)	1,22 (0,84 – 1,75)	42,57% (20)	1,17 (0,83 – 1,65)
Cardiogénico	43,8% (7)	1,22 (0,84 – 1,75)	12,5% (2)	1,19 (0,49 – 2,84)
Hipovolémico	17,6% (39)	0,91 (0,34 – 2,42)	17,6% (3)	1,58 (0,69 – 3,62)

\*Sin diferencias significativas en ninguno de los dos grupos para cada variable estudiadas ( $p > 0,05$ ).

### 3. Análisis de supervivencia a 28 días y regresión de Cox para mortalidad

Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, donde la mortalidad en función del tiempo fue relacionada con variables independientes.

La mortalidad general en esta cohorte fue del 53,1% (n= 82), de los cuales el 95% (n=78) fallecieron en UCI; el 47,6% (n=39) tenían EVLWI alto. Para la mortalidad, las variables que implicaban tiempo como: Estancia en UCI, días post UCI y días de ventilación mecánica no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupo de pacientes. (tabla 10).

**Tabla 10**

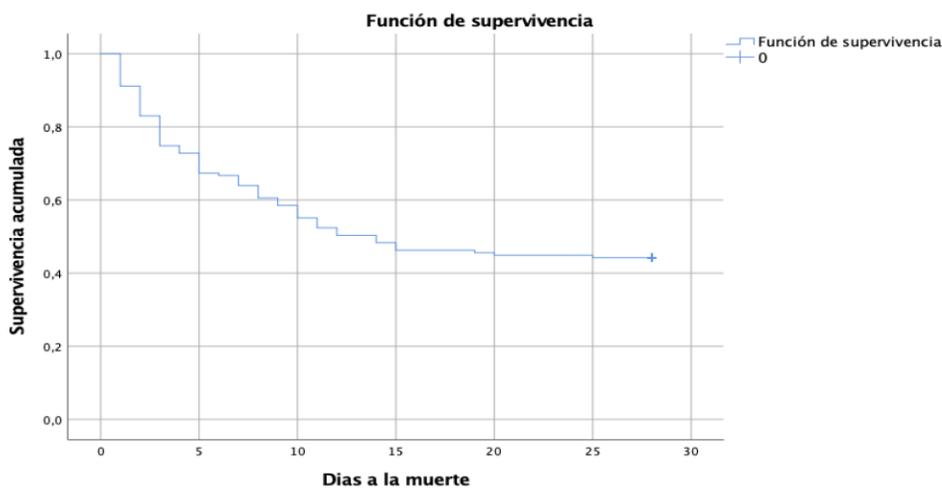
*Días estancia en los pacientes que fallecieron según grupos*

Variable	Grupo 1 n=33		Grupo 2 n=23		Valor p
	SDRA		SDRA+EVLWI>10		
	Me (min-Max)	DS (RIC)	Me (min-Max)	DS (RIC)	
Días UCI	8 (1 – 33)	6,96 (8)	8 (1 – 19)	5,08 (8)	0,700
Días Post-UCI	0,18 (0 – 10)	1,34 (0)	0,27 (0 – 10)	1,64 (0)	0,729
Días V. Mecánica	6 (1 – 20)	4,54 (7)	5 (1 – 14)	3,62 (6)	0,546

\*RIC Rango Intercuartil, Min=Mínimo, Max=Máximo, DS= Desviación Estándar

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

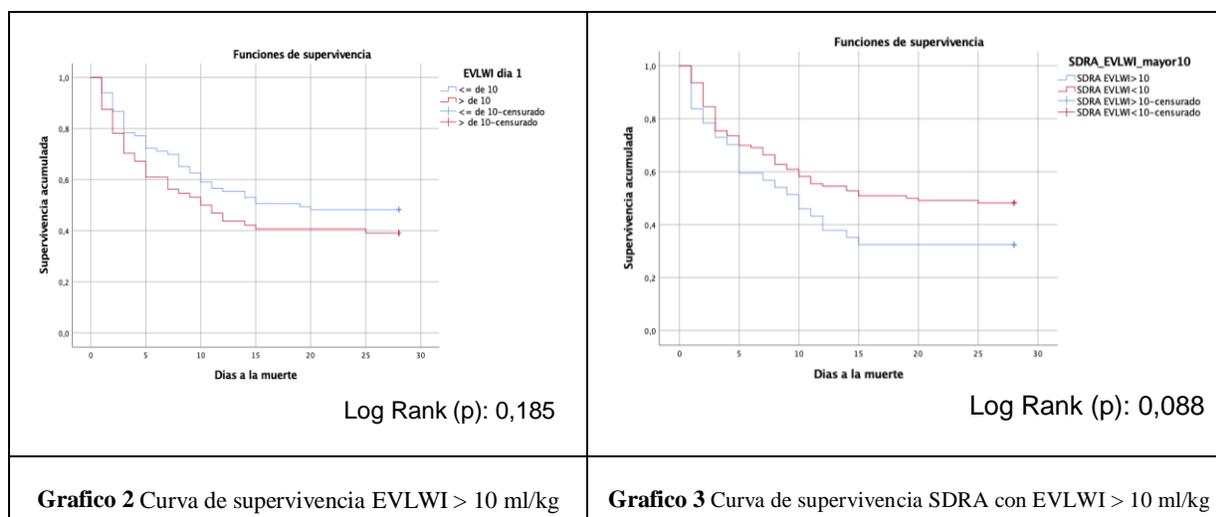
La mediana del tiempo de supervivencia general fue de 14 días (IC 95% 6,08 – 21,91). La curva de supervivencia general se presenta en el gráfico 1.



**Gráfico 1** *Curva de supervivencia general.*

Al evaluar la mortalidad se analizaron dos grupos de pacientes según valores de EVLWI y presencia o no de SDRA. La mediana de tiempo de supervivencia para el subgrupo de EVLWI alto fue de 10 días Vs. 18 días para EVLWI bajo. De otro lado para el grupo de pacientes con SDRA mas EVLWI alto la mediana de sobrevivida también fue de 10 días Vs. 20 días para los pacientes con SDRA y EVLWI menor de 10 ml/kg. Sin embargo, ninguna de estas diferencias fue significativa.

Ver gráficos 2 y 3



Los hallazgos en el modelo ajustado evidencian que los factores que disminuyeron la supervivencia en pacientes con choque circulatorio fueron: la edad, el choque séptico, los días de Ventilación mecánica y los días de estancia en UCI. (ver Tabla 11).

**Tabla 11**

*Riesgos proporcionales para mortalidad general a 28 días*

Variable	Hazard Ratio	Valor p	IC 95%
Edad	1,015	0,012	1,003 – 1,028
Choque séptico	1,586	0,049	1,003 – 2,499
Días de Ventilación Mecánica	1,272	0,000	1,113 – 1,449
Días estancia en UCI	0,686	0,000	0,592 – 0,795
SDRA + EVLWI>10 ml/kg	1,499	0,123	0,896 – 2,507

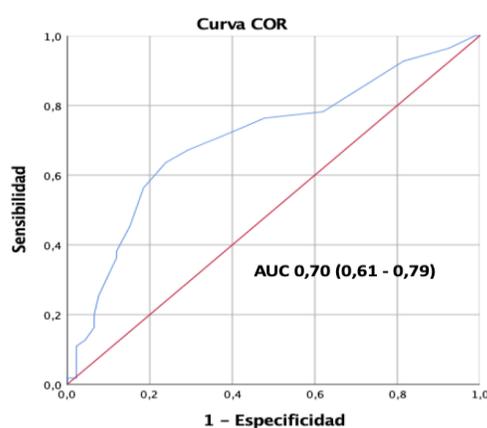
La evaluación de la mortalidad en pacientes con choque tuviera el EVLWI elevado o no, mostro que el choque séptico es un factor de riesgo significativo incrementando la tasa de riesgo de fallecer en 58%; de igual forma los días de ventilación mecánica incremento el riesgo de fallecer en 27%. La estancia UCI se comporto como factor protector, disminuyendo el riesgo en un 31,4%.

**Tabla 12***Riesgos proporcionales para mortalidad*

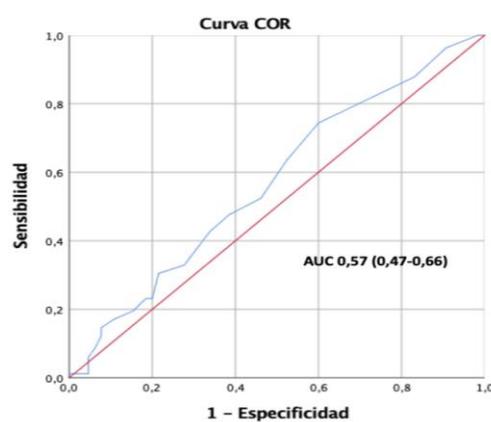
Mortalidad	Coficiente	Exp (B)	Valor	IC 95%
	Beta		p	
Edad	0,015	1,015	0,012	1,003 – 1,028
Choque séptico	0,461	1,586	0,049	1,003 – 2,499
Días Ventilación Mx	0,240	1,272	0,000	1,116 – 1,450
Días estancia en UCI	-0,368	0,692	0,000	0,599 – 0,800
SDRA + EVLWI>10 ml/kg	0,405	1,499	0,123	0,896 – 2,507
Constante	-0,537	0,584	0,356	

### Capacidad predictiva del modelo

Se evaluó la capacidad predictiva del modelo final de la regresión analizando sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos (VP) y áreas bajo curva receptor operador (AROC). El modelo mostro que la variable ELVWI es mejor predictor en términos generales para SDRA que para mortalidad, con AROC de 0,70 versus 0,57. Ver Grafica 4 y Tabla 13.



A. Curva ROC EVLWI Y SDRA



B. Curva ROC EVLWI Y Mortalidad

**Grafica 4** Curvas AROC para EVLWI: SDRA y Mortalidad

**Tabla 13***Ajuste del Modelo para EVLWI*

	<b>EVLWI/SDRA</b>	<b>EVLWI/MORTALIDAD</b>
<b>Sensibilidad</b>	70,90%	52,40%
<b>Especificidad</b>	63,00%	53,80%
<b>Valor Predictivo Positivo</b>	53%	59%
<b>Valor Predictivo Negativo</b>	78%	47%
<b>Clasificación Correcta</b>	53.5%	59,3%

**XII. DISCUSION**

El estado de choque circulatorio es una causa frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Hasta un tercio de los pacientes ingresados en la UCI están en choque circulatorio, y el reconocimiento temprano de la afección es vital para evitar que se produzcan daños posteriores. El choque circulatorio se clasifica como distributivo (séptico, anafiláctico, neurogènico), cardiogénico, hipovolémico y obstructivo; siendo el choque séptico el responsable del 62% de los casos de ingreso a las UCI seguido del choque cardiogénico (17%) y la hipovolemia (16 %).<sup>(33)</sup> El choque séptico es la manifestación más grave de la sepsis, con tasas de letalidad notificadas en el rango del 40-50%, que llegan hasta el 80%.<sup>(42)</sup>

En la cohorte de pacientes evaluada en este estudio, al igual que lo reportado por la literatura, el choque séptico fue el mas frecuente (51%), seguido de choque hipovolémico y cardiogénico en su orden (28% y 19% respectivamente). La mortalidad global fue del 53%, y alcanzo el 62% para el subgrupo de pacientes con choque séptico lo cual esta acorde a lo reportado por la literatura mundial.

El SDRA se asocia con frecuencia a los estados de choque circulatorio impactando fuertemente sobre la mortalidad alcanzando cifras hasta del 40% de acuerdo con el estudio LUNG SAFE. <sup>(6)</sup> En esta misma dirección apuntan los resultados de este estudio encontrando que la mortalidad en pacientes con SDRA en esta cohorte de pacientes fue del 42,7%.

Uno de los principales inconvenientes que el clínico enfrenta al abordar pacientes en estado de choque circulatorio es la identificación temprana de aquellos pacientes que cursan o están en riesgo de desarrollar SDRA lo cual retrasa la implementación de medidas terapéuticas protectoras que han demostrado impactar sobre la mortalidad. <sup>(44)</sup>

Diversos estudios promueven al agua extravascular pulmonar (EVLW) como un posible indicador fisiológico del desarrollo de SDRA y plantean que la identificación temprana de pacientes con EVLW alta podría detectar a dichos pacientes en riesgo. <sup>(8, 9, 11, 12)</sup>

El agua extravascular pulmonar indexada (EVLWI) medida por termo dilución transpulmonar adiciona valor diagnóstico de forma temprana para identificar pacientes con SDRA en pacientes con riesgo incrementado. <sup>(45)</sup> Nuestro estudio encontró que el EVLWI >10 ml/kg es un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA con un RR ajustado de 2,67 (IC95% 1,71 - 4,14) lo cual es congruente con estudios previos en los cuales la medición temprana del EVLWI se relaciono con SDRA en un amplio rango de pacientes en riesgo <sup>(8, 12)</sup>.

Encontramos que la presencia de choque séptico se asocio a mayor riesgo de SDRA (RR 1.81 IC95% 1,15 - 2,85) (p 0.00). Por el contrario, el choque hipovolémico se comporto como un factor protector para el desarrollo de SDRA; RR 0,65 (IC 95% 0,44 – 0,97) p 0,010. Este hallazgo podría explicarse en el entendido que estos pacientes con choque hipovolémico cursan con menos inflamación sistémica y a diferencia de los pacientes con otros tipos de choque tiene menos sobrecarga hídrica; dos aspectos que son de vital importancia en el desarrollo de SDRA.

Estudios previos habían ya demostrado que el EVLWI se encuentra elevada no solamente en pacientes con SDRA, sino que también esta alta en pacientes con otras patologías críticas como la sepsis y el choque séptico; es mas, unos valores tempranamente elevados de EVLWI en las primeras 48 horas de ingreso a la UCI podrían comprometer seriamente la sobrevida a 28 días. <sup>(46)</sup>

En este estudio otros parámetros fisiológicos comúnmente utilizados para medir la lesión pulmonar y/o la severidad de la condición fisiológica al inicio de los estados de choque también se asociaron con el evento SDRA; el hecho de que la relación media  $PaO_2 / FiO_2$  fuese significativamente mas baja desde el inicio del choque en los pacientes que posteriormente desarrollaron SDRA denota que ya desde el inicio de los estados de choque parece existir un compromiso pulmonar temprano en aquellos pacientes que posteriormente desarrollan SDRA.

Nuestros hallazgos confirman nuestra hipótesis de trabajo respecto a que el EVLWI indexada a peso predicho medida por termo dilución transpulmonar con indicador simple refleja una lesión que estaba presente el primer día en aquellos que tuvieron desarrollo de SDRA, y que EVLWI podría ser mas sensible que los criterios actuales de Berlín para detectarla al inicio de los estadios de choque ya que identifica de una manera temprana a los pacientes en estadios iniciales de SDRA lo cual permitiría emprender estrategias protectoras, reclutamiento alveolar y de limites en la administración de fluidos en estos pacientes. La clara asociación temprana entre EVLWI alto como factor de riesgo para SDRA que evidenciamos en nuestro estudio (RR 2,66; IC95% 1,68 – 4,22) ( $p=0,000$ ), respalda la utilidad de este índice de cabecera para mejorar el diagnóstico y la estratificación temprana durante el ingreso a la UCI de los pacientes en riesgo.

Un aspecto importante de discusión es la inclusión de EVLWI como criterio diagnóstico de SDRA; la definición actual de SDRA ha sido cuestionada sobre la base de su limitado valor predictivo,

gran variabilidad inter-observador y la falta, entre sus criterios definitorios, de un marcador fisiológico objetivo, que posea validez diagnóstica, pronóstica y concurrente (es decir, la capacidad de distinguir el SDRA de otras formas de insuficiencia respiratoria hipoxémica).<sup>(47, 52)</sup>

El EVLWI elevada puede identificar pacientes con SDRA y predice la progresión a SDRA en pacientes con factores de riesgo incluso (como lo sugiere este estudio) desde el inicio de los estadios de choque circulatorio y antes de que los pacientes cumplan con los criterios actuales de Berlín, esto aplica para SDRA de múltiples etiologías e incluso, algunas patologías en particular parecen cursar con valores más altos y más tempranamente. En el estudio de Rash et al; demuestran como los pacientes con SDRA por COVID 19 tenían valores más altos desde el día 1 de intubación orotraqueal al compararlos con los pacientes con SDRA por otras etiologías (17 (11–38) vs. 11 (6–26) mL/kg;  $p < 0.001$ ),<sup>(50)</sup> al igual que Rui Shi y Tebolul que reportan hallazgos similares<sup>(51)</sup> lo que aumenta la oportunidad de administrar las intervenciones terapéuticas que han demostrado mejorar los resultados, especialmente estrategias de protección pulmonar y metas restrictivas de fluidos.

En pacientes con SDRA, el balance hídrico positivo se ha asociado con más días de ventilación mecánica, estancia hospitalaria y en la UCI más prolongada y una mayor mortalidad. En consecuencia, se ha comparado una estrategia restrictiva con un enfoque más liberal en ensayos controlados aleatorios realizados en diversos entornos clínicos. Las estrategias restrictivas incluyeron la restricción de líquidos guiada por el monitoreo de EVLWI entre otras, logrando demostrar importantes impactos en términos de disminución de días de ventilación mecánica, días de estancia en UCI y mortalidad.<sup>(48)</sup>

Nuestro estudio no encontró asociación del EVLWI medida por termo dilución transpulmonar al inicio del estado de shock con mortalidad a los 28 días. Diversos estudios previos encuentran una

directa asociación entre EVLWI y mortalidad a los 28 días.<sup>(8, 9, 11,12)</sup> A diferencia de este estudio, los previos evaluaron la asociación del comportamiento del EVLWI medida durante los primeros 5 días y no solo al inicio.

Nuestros hallazgos sugieren que los valores elevados tempranamente de EVLWI se asocian con el desarrollo de SDRA, pero no necesariamente con la mortalidad al igual que otros estudios reportados en la literatura. Nuestros datos apoyan los resultados descritos previamente por Kuskov et al, que estudiaron a 38 pacientes con choque séptico y Lesión Pulmonar Aguda; ellos encontraron que en el día 1 después del inicio del shock, EVLW indexado a peso actual y PVPI no difirió significativamente entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Sin embargo, en paralelo con el curso de la sepsis, estas variables disminuyeron en los sobrevivientes, alcanzando diferencias entre los grupos hacia el día 3.<sup>(43)</sup>

Generalmente los valores de EVLWI y PVPI varían al tercer día de acuerdo con las intervenciones que se realicen sobre la situación clínica del paciente mostrando que hacia el tercer día de inicio del estado de shock los sobrevivientes persisten con valores de EVLWI y PVPI mas altos que los no sobrevivientes. Vale la pena resaltar que nuestro estudio pretendía evaluar la asociación de los niveles del EVLWI medida de forma temprana al inicio del estado de shock con desenlaces desfavorables de SDRA y mortalidad.<sup>(43)</sup>

Al analizar la mortalidad entre los pacientes con SDRA en comparación de los que no tuvieron esta condición este estudio no encontró diferencias (p 0,138). Al analizar los pacientes que cursaron con SDRA y tenían a la vez EVLWI alto encontramos que estas dos condiciones juntas (SDRA + EVLWI > 10 ml/kg) presentan mayor riesgo de mortalidad sin significancia estadística. p 0,095. Posiblemente por el tipo de estudio y sugerimos sea evaluado en estudios prospectivos.

A diferencia nuestra, Huber et al, en el 2020 analizo 100 pacientes consecutivos de los cuales 49 tuvieron monitoria de termo dilución transpulmonar y medición del EVLWI; el desenlace primario fue predicción de mortalidad a los 28 días, encontrando para EVLWI al día 2 un AUC de 0,786.<sup>(49)</sup>

Mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox encontramos que la edad, el estado de choque séptico y los días de ventilación mecánica tenían asociación en esta cohorte de pacientes (p 0,012, 0,049, 0,000 respectivamente). Los días de estancia en UCI también se asociaron significativamente en el entendido que los pacientes que lograron sobrevivir permanecieron más días en UCI. Finalmente, nuestro estudio al igual que la literatura reciente, apoya el papel del EVLWI en la definición del SDRA y plantea su probable papel en el manejo de fluidos en la reanimación de pacientes críticamente enfermos.<sup>(52)</sup>

No pudimos confirmar nuestra hipótesis, pero es cierto que no existe un Gold estándar para el diagnostico de SDRA y los criterios de Berlín están muy discutidos.<sup>(52)</sup>

No pudimos comprobar nuestra pregunta de investigación si EVLW puede llegar a ser mejor variable para predecir SDRA y Mortalidad en pacientes en choque, pero nuestros hallazgos sugieren que su capacidad predictiva según AROC es moderada para SDRA y pobre para mortalidad. Posiblemente el numero relativamente bajo de pacientes evaluados, la heterogeneidad con relación a los diversos tipos de shock y el tipo de estudio pudo influir en los resultados, pues creemos que con mas poder pudiese llegar a ser muy significativa.

Nuestro estudio por su diseño no tiene el mejor nivel de evidencia; pero su análisis nos ha permitido encontrar asociaciones que pudieran confirmarse en estudios prospectivos. Igualmente tenemos debilidades que incluyen su carácter retrospectivo y tamaño muestral; creemos que un diseño prospectivo con un mejor tamaño de muestra de la población general y en subgrupos nos podría

permitir encontrar la significancia para darle mejor evidencia y validez a nuestra hipótesis de investigación.

### **XIII. CONCLUSIONES**

Este estudio llevado a cabo en pacientes críticamente enfermos en estado choque circulatorio de diversa etiología sugiere una asociación entre los niveles altos de EVLWI medidos tempranamente al inicio del choque circulatorio con el desarrollo de SDRA. Usar el EVLWI tempranamente podría ser de utilidad como limite en la administración de fluidos durante la reanimación inicial y podría ayudar a iniciar de forma temprana estrategias protectoras de la lesión pulmonar en pacientes con SDRA. Se requieren estudios prospectivos con tamaño de muestra adecuado para evaluar esta variable y su capacidad predictiva en cada subgrupo poblacional y que comprueben el impacto del uso del EVLWI como guía para el inicio temprano de estrategias de protección pulmonar, así como un verdadero limite de seguridad en la administración de fluidos en los pacientes críticamente enfermos con choque circulatorio.

### **XIV. DIVULGACION Y SOCIALIZACION**

Con el fin de divulgar y socializar los resultados del presente estudio, se escribirá un artículo científico el cual se presentará a consideración para publicación en una revista científica indexada.

### **XV. ALCANCE DEL TRABAJO DE GRADO**

El alcance del presente estudio es correlativo y explicativo dado que pretendió predecir la asociación entre el EVLWI con el desarrollo de SDRA y Mortalidad.

## XVI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. (2012). *The acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest; 122 (8): 2731-2740. DOI 10.1172/JCI60331
2. Ware L.B, Matthay M.A. (2000). *The acute respiratory distress syndrome*. NEJM; 342 (18): 1334 - 1349.
3. Bernard G.R., Artigas A., Bringham K.L., et al. (1994). *The American-European Consensus Conference on ARDS, Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes and Clinical Trial Coordination*. Am J Respir Crit Care Med; 149: 818-824
4. Gordon D., et al. (2012). *Acute Respiratory Distress Syndrome, The Berlin Definition*. JAMA; 307 (2): 1516 - 2533. DOI 10.1001/jama2012.5669
5. Laffey J.G., Phan T., Bellani G., (2017) *Continued under-recognition of acute respiratory distress syndrome after the berlin definition: what is the solution?.* Curr Opin Crit Care; 23 (1): 10 - 17. DOI: 10-1097/MCC.0000000000000381
6. Rezoagli E., Fumagalli R., Bellani G., (2017). *Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome*. Ann Transl Med; 5 (14): 282 - 293. DOI: 10.21037/atm.2017.06.62
7. Bellani G., Laffey JG., Pham T., et al. (2016) *Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries*. JAMA; 315 (8): 788 - 800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
8. LeTourneau J.L., Pinner J., Phillips C.R., (2012) *Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk*. Crit Care Med; 40 (3): 847 - 854. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318236f60e
9. Mallat J., Pepy F., Lemyze M., et al. (2012) *Extravascular lung water indexed or not to predicted body weight is a predictor of mortality in septic shock patients*. J Crit Care; 27: 376 - 383. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.03.009
10. Jozwiak M., Teboul J.L., Monnet X. , (2015) *Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications*. Ann Intensive Care; 5: 38. DOI: 10.1186/s13613-015-0081-9
11. Phillips C.R., Chesnutt M.S., Smith S.M., (2008) *Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival*. Crit Care Med; 35 (1): 69 - 73. DOI: 10.1097/01.CCM.0000296314.01232.BE
12. Chew M.S., et al., (2012) *Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock*. Crit Care; 16:R1. DOI: 10.1186/cc10599

13. Kushimoto S., et al. (2013) *Relationship between extravascular lung water and severity categories of acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition*. *Critical Care*, 17:R132
14. Ardila-Castellanos R., Garcia-Velasquez V., Hurtado K., Naranjo F., (2016) *Ecografía pulmonar para la valoración del agua pulmonar extravascular en el seguimiento de pacientes con edema pulmonar en ventilación mecánica: estudio piloto*. *Acta Col Cuid Intensiv* ; 16 (1): 8 - 14. DOI: 10.1016/j.acci.2015.10.004
15. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R., (1988) *An expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome*. *Am Rev Respir Dis*; 138: 720-723
16. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A., (2012) *The acute respiratory distress syndrome*. *J Clin Invest*; 122 (8): 2731-2740. DOI 10.1172/JCI60331
17. Moss M., et al., (1996) *The Role of Chronic Alcohol Abuse in the Development of Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults*. *JAMA*; 275 (1): 50-54
18. Gao L., Barnes K.C., (2009) *Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; 296: 713 - 725. DOI: 10.1152/ajplung.90269.1008
19. Christie J.D., Wurfel M.M., Feng R., O'Keefe G.E., Bradfield J., et al., (2012) *Genome Wide Association Identifies PPF1A1 as a Candidate Gene for Acute Lung Injury Risk Following Major Trauma*. *PLoS ONE*; 7 (1): e28268. DOI:10.1371/journal.pone.0028268
20. Matthay M.A., Zimmerman G.A., (2005) *Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 33: 319 - 327. DOI: 10.1165/rcmb.F305
21. Opitz B., Laak V., Etzel J., Suttorp N., (2010) *Innate Immune Recognition in Infectious and Noninfectious Diseases of the Lung*. *Am J Respir Crit Care Med*; 181: 1294 - 1309. DOI: 10.1164/rccm.200909-1427SO
22. Folkesson H.G., Matthay M.A., (2006) *Alveolar Epithelial Ion and Fluid Transport*. *Am J Respir Cell Mol Biol*; 35: 10-19. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0080SF
23. Villar J., et al., (2006) *A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial*. *Crit Care Med*; 34 (5): 1311 - 1318. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01
24. Calfee C.S., Ware L.B., Eisner M.D., et al., (2008) *Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury*. *Thorax*; 63: 1083 - 1089. DOI: 10.1136/thx.2008.095588

25. Herbert P., Wiedemann, M.D., Arthur P., Wheeler, M.D., Gordon R., Bernard, M.D., et al., (2006) *Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury*. NEJM; 354: 2564 - 2575
26. Arthur P., Wheeler, M.D., Gordon R., Bernard, M.D., B. Taylor Thompson, M.D., et al., (2006) *Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury*. NEJM; 354 (21): 2213 - 2224
27. Calfee C.S., Gallagher D., et al., (2012) *Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: Prognostic and pathogenetic significance*. Crit Care Med; 40 (6): 1731 - 1737. DOI:10.1097/CCM.0b013e3182451c87
28. Laycock H., Rajah A., (2010) *Acute Lung Injury And Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review Article*. BJMP; 3 (2): 324
29. Camporota .L, Neff M., Beale R., (2012) *Extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome: potential clinical value, assumptions and limitations*. Crit Care; 16: 114
30. Maharaj R., (2012) *Extravascular Lung Water and Acute Lung Injury*. Cardiol Research Pract. DOI: 10.1155/2012/407035
31. Park S.Y., et al., (2015) *The efficacy and safety of prone positioning in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials*. J Thora Disease; 7 (3): 357 - 367. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.12.49
32. Guerin C., et al., (2013) *Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*. NEJM; 368 (23): 2159 - 2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103
33. Vincent J.L., Backer D., (2013) *Circulatory Shock*. NEJM; 369: 1726 - 1734. DOI: 10.1056/NEJMra1208943
34. Tagami T., et al., (2010) *Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study*. Crit Care; 14:R162
35. Staub N.C., (2018) *Pulmonary Edema, Physiologic Approaches to Management*. CHEST; 74 (5): 559 - 564
36. Sakka S.G., Klein M., Reinhart K., Meier-Hellmann A., (2002) *Prognostic Value of Extravascular Water in Critically Ill Patients*. CHEST; 122: 2080-2086.
37. Pan P., Su L.X., Zhou X., Long Y., Liu D.W., Wang X.T., (2019) *Critical hemodynamic therapy oriented resuscitation helping reduce lung water production and improve survival*. Chinese Med J; 132 (10): 1139 - 1144. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000205

38. Goepfert M., Reuter D., Akyol D., Lamm P., Kilger E., Goetz A. , (2007) *Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients.* Intensive Care Med; 33: 96–103
39. Bogнар Z., Foldi V., Rezman B., Bogar L., Csontos C., (2010) *Extravascular lung water index as a sign of developing sepsis in burns.* BURNS; 36: 1263 - 1270.
40. Zhang Z., Lu B., Ni H., (2012) *Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill patients: A systematic review of the literature.* J Crit Care; 27: 420.e2. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.09.006
41. Monnet X., Teboul J.L., (2017) *Transpulmonary thermodilution: advantages and limits.* Crit Care; 21: 147. DOI 10.1186/s13054-017-1739-5
42. Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., et al; (2014) *Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive Care Med (2014) 40:1795–1815
43. Kuzkov V., Mikhail Y., et al; (2006) *Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury.* Crit Care Med 2006; 34:1647–1653
44. Fu-Tsai Chung., Chung-Shu Lee., et al; (2017) *Alveolar recruitment maneuver attenuates extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome.* Medicine (2017) 96:30(e7627)
45. Wang Weiyi., Xu Ning., et al; (2019) *Changes of Extravascular Lung Water as an Independent Prognostic Factor for Early Developed ARDS in Severely Burned Patients.* Journal of Burn Care & Research 2019; 41 (2): 403 – 408
46. Pan Pan., Xiang Long., et al; (2019) *Critical hemodynamic therapy oriented resuscitation helping reduce lung water production and improve survival.* Chinese Medical Journal 2019;132(10)
47. Tagami Takashi., Hock on Marcus., (2018) *Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when?.* Curr Opin Crit Care 2018, 24:209–215

48. Vignon Philippe., Evrard Bruno., et al; (2020) *Fluid administration and monitoring in ARDS: which management?* Intensive care med 2020, doi.org/10.1007/s00134-020-06310-0
49. Huber W, Findeisen M, Lahmer T, Herner A, Rasch S, Mayr U, et al. (2020) *Prediction of outcome in patients with ARDS: A prospective cohort study comparing ARDS-definitions and other ARDS-associated parameters, ratios and scores at intubation and over time.* PLoS ONE 15 (5): e0232720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232720>
50. Rasch Sebastian Rasch., Schmidle Paul., et al; (2021) *Increased extravascular lung water index (EVLWI) reflects rapid non-cardiogenic edema and mortality in COVID-19 associated ARDS.* Scientific Reports (2021) 11:11524. doi.org/10.1038/s41598-021-91043-3
51. Shi Rui., Lai Christopher., et al; (2021) *COVID-19 ARDS is characterized by higher extravascular lung water than non-COVID-19 ARDS: the PiCCOVID study.* Crit Care (2021) 25:186. doi.org/10.1186/s13054-021-03594-6
52. Beurton Alexandra., Teboul Jean-Louis., Monnet Xavier., (2021) *Transpulmonary thermodilution techniques in the hemodynamically unstable patient.* Curr Opin Crit Care 2019, 25:273 – 279. DOI:10.1097/MCC.0000000000000608

## Anexo 1. Operacionalización de variables.

Tipo	Grupo	Variable	Descripción	Naturaleza	Escala/diccionario	Momento de la medición
Respuesta	Clinica	Mortalidad	Desenlace final de la enfermedad	Cualitativa	0= vivo 1=muerto	al egreso de UCI y al día 28
Respuesta	Clinica	SDRA	Síndrome de distras respiratorio agudo	Cualitativa	0=no. 1 =si	al inicio del estado de choque
Exposición	Clinica	EVLWI	Índice de agua extravascular pulmonar	Cuantitativa	ml/Kg	al inicio de la Monitoria hemodinamica
Covariable	Demográfica	Genero	Sexo al nacimiento	Cualitativa	1= hombre 2=Mujer	al ingreso a UCI
Covariable	Demográfica	Edad	Años de vida desde el nacimiento	Cuantitativa	años	al ingreso a UCI
Covariable	Clinica	APACHE II	Sistema de clasificación de gravedad de la enfermedad aguda y predicción de mortalidad	Cuantitativa	Puntos	al inicio del estado de choque
Covariable	Clinica	SOFA	Sistema de cuantificación de la falla de órganos	Cuantitativa	Puntos	al inicio del estado de choque
Covariable	Clinica	TISS 28	Escala de cuantificación de intervención por enfermería	Cuantitativa	Puntos	al inicio del estado de choque
Covariable	Clinica	Lactato arterial	Marcador de metabolismo anaerobio	Cuantitativo	mmol/L	al inicio del estado de choque
Covariable	Clinica	Tipo de shock	Clasificación del origen del estado de la hipoperfusión titular	Cualitativa	0= Distributivo, 1=Cardiogénico, 2=Hipovolemico, 3=Obstructivo	al inicio del estado de choque
Covariable	Clinica	PVPI	Índice de permeabilidad vascular pulmonar	Cuantitativa	Puntos	al inicio de la Monitoria hemodinamica
Covariable	Clinica	PaFiO <sub>2</sub>	índice de oxigenación que relaciona la Presión arterial de oxígeno alcanzada con relación a la fracción inspirada de O <sub>2</sub> .	Cuantitativa	mmHg/%	al inicio del estado de choque

## Anexo 1. Operacionalización de variables.

Tipo	Grupo	Variable	Descripción	Naturaleza	Escala/diccionario	Momento de la medición
<b>Covariable</b>	Clinica	Distensibilidad	Relación entre el volumen corriente y la presión en la vía aérea durante la inspiración	Cuantitativa	50 -60 ml/cmH2O	al inicio del estado de choque
<b>Covariable</b>	Clinica	Balance hídrico primeras 24 horas	Cuantificación de los líquidos administrados menos los líquidos eliminados en las primeras 24 horas de ingreso.	Cuantitativa	ml/24 hrs	primeras 24 horas
<b>Covariable</b>	Clinica	Criterios de SDRA	Cumplimiento de los criterios de Berlin para clasificar SDRA.	Cualitativa	0=no. 1 =si	al inicio del estado de choque
<b>Covariable</b>	Clinica	Días de estancia UCI	Numero de días que el paciente permanece en la UCI	Cuantitativa	Días	al egreso de UCI

## Anexo 2. Formato de recolección de datos.



## ASOCIACION ENTRE AGUA EXTRA-VASCULAR PULMONAR CON SDRA Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS EN

## CHOQUE. ESTUDIO DE COHORTE

## Documento de recolección de datos

INGRESO

Nombre: \_\_\_\_\_ Documento de Identidad: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_ cm Edad: \_\_\_\_ años Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de Ingreso a UCI: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de Ingreso: 1. Choque cardiogénico \_\_\_\_ 2. Choque Hipovolémico \_\_\_\_ 3. Choque Neurogenico \_\_\_\_ 4. Choque séptico. \_\_\_\_

Diagnóstico secundario de Ingreso \_\_\_\_\_

¿Necesidad de Ventilación Mecánica? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Fecha de inicio de Ventilación Mecánica: dd/mm/aa

Modo Ventilatorio: 1. APRV: \_\_\_\_ 2. BPAP \_\_\_\_ 3. IPPV \_\_\_\_ 4. Otro \_\_\_\_

Fecha y hora de inserción del catéter: dd/mm/aa Hr:min \_\_\_\_\_ Vía de inserción \_\_\_\_\_

SEGUIMIENTO¿Necesidad de Vasoactivos? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Norepinefrina		Dobutamina		Milrinone	
Dopamina		Nitroprusiato		Levosimendán	
Vasopresina		Nitroglicerina		Otro ____	

¿Necesidad de Cristaloides? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

SSN 0.9% \_\_\_\_\_ Lactato Ringer \_\_\_\_\_ SS hipertónica% \_\_\_\_\_ Albumina \_\_\_\_\_¿Necesidad de Hemoderivados? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Glóbulos rojos Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_

Plasma Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_

Plaquetas Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_

Albúmina Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_

Balance hídrico acumulado D1: \_\_\_\_\_ Balance hídrico acumulado D1: \_\_\_\_\_

APACHE \_\_\_\_\_ TISS \_\_\_\_\_ SOFA \_\_\_\_\_ RASS \_\_\_\_\_



### Monitoria Hemodinamica

<b>PRECARGA</b>		
GEDV		
GEDVI		
ITBV		
ITBVI		
<b>FUNCIÓN DE ORGANO</b>		
EVLW		
EVLWI		
PBV		
PVPI		
<b>POSCARGA</b>		
P –SVR		
P –SVRI		
<b>RESPUESTA A VOLUMEN</b>		
SVV		
PPV		
<b>CONTRACTILIDAD</b>		
P - CO		
P – CI		
CFI		
GEF		
<b>FLUJO</b>		
P SV		
P SVI		
<b>OXIGENACIÓN</b>		
IDO2		
IVO2		
<b>PERFUSION</b>		
Lactato arterial		
SvO2		
<b>PARAMETROS RESPIRATORIOS</b>		
PaFIO2		
Distensibilidad		
PEEP		



**Criterios de SDRA (Berlín, 2012)**

- Oxigenación: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300mmHg - > 200 mmHg (leve), \_\_\_\_\_ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200 mm Hg - >100 mmHg (moderado) \_\_\_\_\_ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <100 mmHg (severo) \_\_\_\_\_
- PEEP ≥ 5 cms H<sub>2</sub>O, Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Aparición de opacidades bilaterales en la Rx de tórax no explicados completamente por derrames, colapsos pulmonares/**lobares**, o la presencia de nódulos. Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
- Edema pulmonar no explicado por falla cardíaca o sobrecarga de fluidos: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_;
- Criterios aparecen a no **mas** de 1 semana de una lesión conocida o el empeoramiento de los síntomas respiratorios. Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

CRITERIOS SDRA: MD. Especialista 1: SI \_\_\_ NO \_\_\_ MD. Especialista 2. SI \_\_\_ No \_\_\_

**EGRESO**

Fecha de egreso UCI: dd/mm/aa

Sitio de inserción catéter Limpio \_\_\_\_\_ Sucio \_\_\_\_\_ Sangrado Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Complicaciones: Hematoma \_\_\_\_\_ Sangrado \_\_\_\_\_ Trombosis \_\_\_\_\_ Aneurisma \_\_\_\_\_

Infección \_\_\_\_\_ Retiro Accidental \_\_\_\_\_ Ninguna \_\_\_\_\_

Fecha de retiro del catéter: dd/mm/aa Días de inserción del catéter: \_\_\_\_\_

Fecha de finalización de Ventilación Mecánica: dd/mm/aa

Días de Ventilación Mecánica: dd/mm/aa

Estado de Egreso de UCI Vivo \_\_\_\_\_ Muerto \_\_\_\_\_

Estado al Día 28 Vivo \_\_\_\_\_ Muerto \_\_\_\_\_

## Anexo 3. Presupuesto

## PRESUPUESTO GLOBAL

Rubro	Valor
Personal	\$ 21.000.000
Salidas de campo para recolección de la información	\$ 120.000
Materiales y equipos	\$ 9.011.000
Bibliografía	\$ 5.720.000
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 35.851.000</b>

## Presupuesto Bibliografía

Artículos científicos	Valor unitario	Cantidad	Valor total
Artículos científicos	\$ 120.000	41	\$ 4.920.000
Libros	\$ 400.000	2	\$ 800.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 5.720.000</b>

## Presupuesto de Personal

Personal	Valor Unitario	Numero horas	Valor total
Investigador principal	\$ 90.000	180	\$ 16.200.000
Enfermera profesional para recolección de datos	\$ 40.000	120	\$ 4.800.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 21.000.000</b>

## Presupuesto Materiales y Equipos

Materiales y equipos	Vr. Unitario	Cantidad	Vr. total
Computador	\$ 2.000.000	2	\$ 4.000.000
Papelería	\$ 11.000	1	\$ 11.000
Licencia programa SPSS	\$ 5.000.000	1	\$ 5.000.000
<b>TOTAL</b>			<b>\$ 9.011.000</b>

## Presupuesto Salidas de Campo

Salidas de campo	Vr unitario	Numero de salidas	Vr. total
Transporte	\$ 10.000	12	\$ 120.000

## Anexo 4. Cronograma de actividad

	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes	Mes
	1	2	3	4	5	6
Aprobación de la propuesta en el comité de investigación de la UNAB y del HUDN	X					
Diseño de instrumentos de recolección	X					
Recolección de la información	X	X	X			
Control de calidad de los datos		X	X			
Análisis de la información				X	X	
Redacción del informe final				X	X	X
Presentación y socialización del informe final						X

## Anexo 5. Aprobación comité técnico para el desarrollo de la investigación