



Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina

UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA MEDIDA
NO INVASIVA DE LA TASA DE DESAPARICIÓN
PLASMÁTICA DE VERDE DE INDOCIANINA
EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO

ISABEL GUTIÉRREZ MORALES

Tesis Doctoral

Sevilla

2022





UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**UTILIDAD PRONÓSTICA DE LA MEDIDA
NO INVASIVA DE LA TASA DE DESAPARICIÓN
PLASMÁTICA DE VERDE DE INDOCIANINA
EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO**

ISABEL GUTIÉRREZ MORALES

Tesis Doctoral

Sevilla

2022



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Tesis Doctoral presentada por Isabel Gutiérrez Morales para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla, dirigida por el Dr. Antonio Grilo Reina y la Dra. María Asunción Navarro Puerto.

El Dr. Antonio Grilo Reina, Doctor en Medicina, especialista en Medicina Interna y Profesor Emérito del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla y la Dra. María Asunción Navarro Puerto, Doctora en Medicina y especialista en Medicina Interna en el Hospital Universitario Virgen de Valme, certifican:

Que Dña. Isabel Gutiérrez Morales, Graduada en Medicina y especialista interna residente de Medicina Intensiva, ha realizado bajo su codirección la tesis titulada “Utilidad pronóstica de la medida no invasiva de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina en pacientes con shock séptico” para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla y que esta tesis cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal de Evaluación correspondiente.

En Sevilla, a 3 de enero de 2022.

Dr. Antonio Grilo Reina

Dra. M^a Asunción Navarro Puerto

A mis padres

«Poetas, no perdamos el tiempo, trabajemos,
que al corazón le llega poca sangre».

Gloria Fuertes (1917-1998)

I. AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, quisiera agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Antonio Grilo y la Dra. M^a Asunción Navarro, la consecución de este proyecto. Asun, mi amiga y “la jefa”, contigo empecé el camino de la medicina, eres un ejemplo diario de liderazgo, humildad, cercanía y afecto.

Todo mi agradecimiento al Dr. Antonio Lesmes, Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen de Valme, por hacer posible la realización de este proyecto de investigación y por su gran apoyo y consejos cada vez que lo he necesitado.

A Paco Lucena, por sus enseñanzas, por hablarme por primera vez del verde de indocianina y animarme a iniciar esta investigación.

A Ana Loza, por transmitirme su inquietud y valores éticos y científicos.

A Guillermo Álvarez de Toledo y Jesús Villanueva, grandes amigos y maestros que inculcaron en mí el amor por la ciencia y son los promotores de esta tesis doctoral.

Gracias a todos mis compañeros de la UCI del Hospital de Valme: Manolo, Ico, Pedro, Lola, José Antonio, Antonio, Helena, Magdalena, Jonathan, Ángela, María José, Elena, Sonsoles, Lola, María, Blanca y Marta.

Mi más sincero agradecimiento a todo el equipo de enfermería, auxiliares y celadores de la UCI del Hospital de Valme, por su cariño y paciencia. Por estar a pie de box cada vez que había que “hacer el verde” a un paciente. Sin vosotros nunca podría haber completado este trabajo. Gracias de corazón a los pacientes de la UCI. Esta tesis es por vosotros.

A Carmen Márquez, por su eterna sonrisa cada mañana y por su gran ayuda con las bases de datos y a Lourdes Sánchez-Arjona, por sus ánimos en las largas tardes de biblioteca.

A Antonia Sáez, por su inestimable apoyo en la realización de este proyecto y su ayuda en los momentos difíciles.

A mis amigos, Javier, Sofía, Cristina y Pilar, por estar siempre.

A las personas más importantes de mi vida: gracias por quererme tanto y darlo todo por mí. Sois un regalo de Dios. Vuestro ejemplo me guía en cada paso de mi vida. Vuestro amor incondicional es el mejor tesoro. Hace falta más gente como vosotros en el mundo. Os quiero con toda mi alma, papá y mamá.

II. ABREVIATURAS.

- ACLF: *acute -on- chronic liver failure*. Fallo hepático agudo sobre crónico.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- AKI: *acute kidney injury*. Lesión renal aguda.
- ALF: *acute liver failure*. Fallo hepático agudo.
- ALI: *acute liver injury*. Lesión o daño hepático agudo.
- ALT: alanina aminotransferasa.
- APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*.
- APS: *Acute Physiology Score*.
- AST: aspartato aminotransferasa.
- DE: desviación estándar.
- DHA: disfunción hepática aguda.
- DILI: *drug induced liver injury*. Disfunción hepática inducida por drogas.
- ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine*.
- FA: fosfatasa alcalina.
- FDA: *Food and Drugs Administration*.
- FiO₂: fracción inspirada de oxígeno.
- GC: gasto cardiaco.
- GGT: gamma-glutamil transferasa.
- GU: gasto urinario.
- HLI: *hipoxic Liver Injury*. Lesión hepática hipóxica.
- ICG: *indocyanine green*. Verde de indocianina.
- ICG-PDR: *indocyanine green plasma disappearance rate*. Tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina.
- INR: *International Normalized Ratio*.
- UI: Unidad Internacional de medida.

- LDH: lactato deshidrogenasa.
- LiMON®: 'Non-invasive Liver function Monitor'-Pulsion Medical Systems®, Munich, Germany.
- mmHg: milímetro de mercurio.
- MPMo: *Mortality Prediction Model*.
- NIRS: *nearinfrared spectroscopy*.
- ns: no significativo.
- PAM: presión arterial media.
- PaO₂: presión arterial de oxígeno.
- PHE: perfusion hepática efectiva.
- PIA: presión intraabdominal.
- R₁₅: factor de retención en plasma de ICG extrapolado a 15 minutos.
- SAPS: *Simplified Acute Physiologic Score*.
- SC-CIP- *sclerosing cholangitis in critical illness*. Colangitis esclerosante del paciente crítico.
- SCCM: *Society of Critical Care Medicine*.
- SDMO: síndrome de disfunción multiorgánica.
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- SO₂: saturación de oxígeno.
- SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.
- SSC: *Surviving Sepsis Campaign*.
- TP: tiempo de protrombina.
- TRR: terapia de reemplazo renal.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

III. RESUMEN.

Introducción: El shock séptico es una de las causas más frecuentes de muerte en el mundo. Existe una estrecha correlación entre manejo precoz y supervivencia, por lo que la investigación sobre herramientas clínicas predictivas pronósticas resulta fundamental dada su gran ayuda en la toma de decisiones en la práctica médica. Actualmente, la medición de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina (ICG-PDR) constituye un test dinámico de función y flujo hepáticos que se implementa a pie de cama, no invasivo y con valor predictivo de mortalidad en pacientes hepatectomizados y en grupos heterogéneos de pacientes críticos. Hasta la fecha son escasos los estudios prospectivos que hayan demostrado definitivamente la validez del test no invasivo de ICG-PDR para predecir mortalidad en pacientes con shock séptico sin hepatopatía previa conocida.

Objetivo principal: Analizar si los valores seriados de ICG-PDR en las primeras 48 horas de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de pacientes con shock séptico se correlacionan con la mortalidad hospitalaria. Como **objetivos secundarios**, analizar la relación entre ICG-PDR, varios parámetros clínicos y las escalas SOFA y APACHE II en las primeras 48 horas de ingreso. Por último, determinar si ICG-PDR en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico es similar a otros marcadores para predecir mortalidad hospitalaria.

Metodología: Estudio observacional analítico prospectivo a lo largo de un periodo consecutivo de 12 meses (del 30 de mayo de 2019 al 30 de mayo de 2020) de los pacientes que ingresaron en la UCI con shock séptico. Se realizó a pie de cama de cada paciente ingresado la determinación no invasiva de ICG-PDR a las 24 y a las 48 horas con el módulo LiMON. El seguimiento se realizó hasta el alta hospitalaria o exitus. De cada variable clínica registrada se analizaron aquellos valores correspondientes al momento del diagnóstico de shock y los valores obtenidos a las 24 y 48 horas. Para el análisis descriptivo se ha calculado la frecuencia absoluta (N), la frecuencia relativa (%), los valores medios, la desviación estándar (DE) y los percentiles 25, 50 y 75. Nivel de significación estadístico $p < 0,05$. Las pruebas que se llevan a cabo en este estudio son: Chi-cuadrado, prueba T para muestras independientes, prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes y prueba de Wilcoxon de los rangos con signo. Se realizó un clúster bietápico para la clasificación de la variable mortalidad hospitalaria con distintas variables de pronóstico (ICG-PDR, SOFA, APACHE II...).

Resultados: 63 pacientes. La edad media fue de 61,1 años \pm 12,3 años. El 60,3% fueron hombres y el 39,7% mujeres. La escala SOFA al ingreso fue 8,7 \pm 3,3 y APACHE II fue de 27,9 \pm 10,7 puntos. El 44,4% de los pacientes falleció durante el ingreso. La medida de silueta de la cohesión y separación de ICG-PDR para los clústeres analizados (fallecidos y supervivientes) fue satisfactoria (0,6003). Un valor del ICG-PDR <11,72%/min se relacionaba con mortalidad hospitalaria, ICG-PDR >18 %/min con supervivencia y el intervalo entre 11,7 y 18%/min abarcaba un rango de incertidumbre. Los pacientes fallecidos presentarían valores similares de ICG-PDR desde el ingreso 10,5 (5,7-13,0) y 10,5 (3,9-13,6) %/min a las 24 y 48 horas respectivamente (<0,001). El análisis de los resultados obtenidos confirma que existe relación estadísticamente significativa entre ICG-PDR y la mortalidad hospitalaria ($p < 0,001$). Las variables INR y lactato séricos presentaron similar evolución temporal a ICG-PDR en fallecidos ($p > 0,05$) y supervivientes ($p < 0,05$).

Los pacientes con shock séptico que desarrollaron disfunción hepática y fallecieron, presentaron una cifra de ICG-PDR con tendencia a mantenerse disminuida a lo largo del seguimiento respecto a supervivientes ($p < 0,001$). En cuanto al resto de los parámetros de función hepática, identificamos que no existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de bilirrubina, ALT, AST, FA, GGT y LDH entre pacientes con disfunción hepática que sobreviven y los que mueren.

En el clúster bietàpico, ICG-PDR, SOFA y APACHE II serían buenos y similares predictores de mortalidad en pacientes con shock séptico, ya que los tres presentan puntuaciones predictoras satisfactorias a las 24 horas del ingreso del paciente.

Conclusiones: El ICG-PDR puede considerarse como factor pronóstico de mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas. Es un marcador superior a la bilirrubina y similar a lactato e INR para predecir mortalidad hospitalaria y es una herramienta objetiva con utilidad pronóstica similar a SOFA y a APACHE II para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas de ingreso.

ÍNDICE.

I. Agradecimientos	11
II. Abreviaturas.....	13
III. Resumen.....	15
1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Consideraciones generales: shock y disfunción multiorgánica.....	22
1.2. Definición de sepsis y shock séptico	23
1.3. Pronóstico en sepsis y shock séptico.....	24
1.4. La respuesta del hígado ante situaciones de estrés inflamatorio sistémico	28
1.5. Disfunción hepática asociada a sepsis y shock séptico.....	29
1.6. Verde de indocianina.....	30
1.6.1. Tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina.....	33
2. JUSTIFICACIÓN	37
3. HIPÓTESIS	39
4. OBJETIVOS.....	41
5. PACIENTES Y MÉTODOS.....	43
5.1. Instalaciones donde se ha desarrollado el estudio	44
5.2. Diseño del estudio	44
5.3. Criterios de inclusión	45
5.4. Criterios de exclusión.....	45

5.5. Protocolo de administración de verde de indocianina.....	45
5.6. Variables analizadas	46
5.7. Análisis estadístico.....	48
5.8. Aspectos éticos y legales que conciernen al estudio.....	49
6. RESULTADOS	51
6.1. Datos demográficos.....	52
6.2. Datos clínicos	54
6.3. Capacidad de predicción de mortalidad global de ICG-PDR en pacientes con shock séptico.....	59
6.4. Comportamiento de ICG-PDR respecto a otros parámetros en pacientes con shock séptico en función del pronóstico.....	61
6.5. Capacidad de predicción de mortalidad de ICG-PDR en pacientes con disfunción hepática establecida. Comparación con otros marcadores.....	65
6.6. Comparación de ICG-PDR con los scores pronósticos SOFA y APACHE II	72
7. DISCUSIÓN.....	77
7.1. Capacidad de predicción de mortalidad global de ICG-PDR en pacientes con shock séptico	78
7.2. Comportamiento de ICG-PDR frente a otros parámetros en pacientes con shock séptico	79
7.3. Capacidad de predicción pronóstica de ICG-PDR en pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico frente a otros marcadores	81
7.4. Comparación de ICG-PDR con los scores pronósticos validados SOFA y APACHE II	83
7.5. Fortalezas del estudio.....	85
7.6. Limitaciones del estudio	85

7.7. Aplicabilidad del estudio y futuras líneas de investigación	86
7.8. Resumen	87
8. CONCLUSIONES.....	89
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91
10. ANEXO	101
10. 1. Relación de tablas y figuras.....	101
10.2. Dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Virgen de Valme.....	103
10.3. Documento de consentimiento informado	104



1. CONSIDERACIONES GENERALES: SHOCK Y DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.
2. DEFINICIÓN DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.
3. PRONÓSTICO EN SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.
4. LA RESPUESTA DEL HÍGADO ANTE SITUACIONES DE ESTRÉS INFLAMATORIO SISTÉMICO.
5. DISFUNCIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.
6. VERDE DE INDOCIANINA.
 - 6.1. Tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina.

El shock es una situación clínica de compromiso vital en los pacientes definida como un estado de hipoperfusión tisular o insuficiencia de oxígeno en el metabolismo de las células y los tejidos. La hipoxia establecida se debe a un desequilibrio entre la demanda metabólica excesiva de oxígeno y una distribución tisular insuficiente, o una inadecuada utilización del mismo¹. Este síndrome en principio es reversible, aunque rápidamente puede evolucionar a una situación refractaria con mal pronóstico. Por esta razón es fundamental la sospecha clínica de shock en los pacientes graves y la actuación precoz para prevenir el desarrollo de fallo multiorgánico y la muerte².

1. CONSIDERACIONES GENERALES: SHOCK Y DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.

El shock implica en todos los casos una insuficiencia cardiovascular o “fallo agudo circulatorio”³ que conduce a una alteración de la perfusión tisular. Este estado se caracteriza por una serie de parámetros clínicos, hemodinámicos y bioquímicos. En primer lugar, la presencia de hipotensión persistente, definida por una tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg o una presión arterial media menor de 70 mmHg o la necesidad de sustancias vasopresoras para mantener una tensión arterial sistólica mayor de 90 mmHg. Cabe destacar que la hipotensión puede ser sólo moderada en aquellos pacientes que presenten hipertensión arterial crónica². En segundo lugar, la presencia de signos de hipoperfusión tisular independientemente de la volemia del paciente: alteración del nivel de conciencia, oliguria (diuresis <0.5 ml/kg/h), hipotermia (descenso de la temperatura corporal por debajo de 35 grados) o cianosis y en tercer lugar, aumento del lactato arterial a >2 mmol/L⁴.

Clásicamente se distinguen varios tipos de shock que pueden presentarse de forma aislada o asociados entre sí: distributivo, cardiogénico, hipovolémico y obstructivo.

El shock distributivo se produce por anomalías en el tono vascular que repercuten en la correcta distribución del flujo sanguíneo y correcta perfusión tisular, incluso sin alteraciones en el gasto cardiaco. El shock séptico es una de las variantes de shock distributivo y el más frecuente de este grupo. Se debe a una respuesta alterada frente a la infección que provoca una disfunción orgánica de riesgo vital⁵ y que cursa con una tasa de mortalidad entre el 40 y 50%⁶.

El shock cardiogénico se define como un estado de hipoperfusión tisular crítica debido a una disfunción cardiaca primaria⁷. La causa más frecuente de shock cardiogénico es el síndrome coronario agudo⁸. El shock hipovolémico se debe fundamentalmente a una pérdida de volumen intravascular, y se clasifica en hemorrágico y no hemorrágico. Por último, el shock obstructivo se debe a un fallo cardiaco, principalmente a expensas de un compromiso en el gasto cardiaco derecho, motivado por causa extracardiaca. Se clasifica según su desencadenante en: vascular pulmonar, mecánico y combinado.

La prevalencia de cada uno de los cuatro tipos de shock varía dependiendo de los centros. El shock séptico es con diferencia la variante más frecuente que ingresa en la UCI con un 62%, seguido por el cardiogénico (16%) y el hipovolémico (16%)^{9,10}. El tipo obstructivo representa un porcentaje menor de

los casos. Cabe destacar que existe gran heterogeneidad entre estudios para definir la prevalencia real de shock y la mortalidad por esta causa.

El síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) constituye la etapa final del síndrome de shock circulatorio e implica un peor pronóstico en los pacientes ingresados en la UCI. Es precedido por las etapas de pre-shock o shock compensado y shock propiamente dicho, donde se ponen en marcha los mecanismos de compensación frente a un insulto (una infección, un infarto de miocardio) que provoca hipoperfusión tisular. A continuación, se desarrolla una perturbación multiorgánica fisiopatológica, en principio reversible^{9,11}, dando lugar a síntomas como taquicardia, taquipnea, oliguria, acidosis metabólica, hiperlactacidemia, etc. Son estas, disfunciones adaptativas que de mantenerse en el tiempo generarían un daño irreversible o verdadera disfunción de los órganos que en la mayoría de las ocasiones determina el fallecimiento.

2. DEFINICIÓN DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.

La sepsis es uno de los síndromes clínicos con mayor repercusión mundial¹². Su incidencia anual se ha incrementado hasta el 50% respecto hace dos décadas, con cerca de 49 millones de casos y 11 millones de muertes al año en el mundo^{13,14}. La carga global de la sepsis está asociada al desarrollo socioeconómico de cada país, con aproximadamente el 85% de todas las muertes relacionadas con la sepsis en países de renta media y baja¹².

Según el último consenso internacional Sepsis-3⁵ de la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* y la *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, la sepsis se define como una “disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección”.

La definición oficial actual de sepsis es fruto de varias modificaciones recogidas de anteriores consensos de expertos a lo largo de los últimos años (Sepsis-1 y Sepsis-2) y pretende resaltar con mayor precisión la naturaleza del síndrome de sepsis. En primer lugar, su capacidad de ser prevenible, mediante la implementación de medidas terapéuticas básicas con las que poder reducir ostensiblemente la mortalidad asociada a la sepsis: la *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*¹⁵.

En segundo lugar, estos consensos promueven el reconocimiento de su potencial mortalidad, haciendo evidente la necesidad de identificar precozmente la sepsis en los pacientes y facilitar la comprensión de la patofisiología y verdadera disfunción orgánica que explica la enfermedad¹⁶.

De manera similar, Sepsis-3 define shock séptico como “un subconjunto dentro de la sepsis, en el que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular que subyacen son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad”⁵.

Existe una relación directamente proporcional entre el tratamiento de la sepsis y el shock séptico y el pronóstico; es decir, la reanimación temprana en shock séptico es un factor imprescindible para evitar la progresión hacia un fracaso multiorgánico^{15,17,18}.

Por esta razón, la identificación del shock séptico a la cabecera del paciente requiere criterios clínicos para un rápido diagnóstico y acción terapéutica.

Sepsis-3 establece para la identificación clínica del estado de sepsis la sospecha o confirmación de una infección y una puntuación de 2 o más puntos en el *Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment* o SOFA (Ver tabla 1.1). Respecto al shock séptico, este consenso lo define como hipotensión que precisa de vasopresores para una presión arterial media mayor de 65 mmHg, junto a unos niveles séricos de lactato mayor de 2 mmol/L pese a reanimación con fluidos.

3. PRONÓSTICO EN SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.

Los sistemas de scores se emplean en las Unidades de Cuidados Intensivos como herramientas de predicción de pronósticos adversos, principalmente mortalidad, a través de la medición de parámetros de severidad de disfunción orgánica. Los sistemas más empleados en la UCI para todas las entidades clínicas son: *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation* (APACHE) scoring system¹⁹, *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS) y el *Mortality Prediction Model* (MPMo). Ninguno de estos scores ha presentado superioridad respecto a otros, aunque cada escala presenta ventajas frente a determinados grupos de pacientes según su enfermedad de base²⁰.

Respecto al score APACHE, este sistema de puntuación se usa ampliamente en Estados Unidos y existen 4 versiones (APACHE I, II, III y IV). Predice mortalidad hospitalaria y días de ingreso, empleando numerosas variables clínicas de la fisiopatología aguda y otras variables relacionadas con la comorbilidad previa, las cuales son medidas en las primeras 24 horas de ingreso. Aunque la versión más actualizada de APACHE es la IV, la escala APACHE II¹⁹ (Tabla 1.2) ha tenido mayor impacto por su creación hace casi tres décadas y está validada en gran parte del mundo, siendo empleada de forma rutinaria en la mayoría de estudios por su gran confiabilidad²¹. La puntuación de APACHE II se obtiene en las primeras 24 horas de ingreso en UCI y puede presentar un valor entero entre 0 y 67 puntos. Emplea 12 de las 34 mediciones fisiológicas del *Acute Physiology Score* (APS). Puntuaciones elevadas se correlacionan con severidad y mortalidad¹⁹. Tanto la versión II como la IV presentan buen nivel de discriminación, siendo APACHE II superior en calibración a APACHE IV²². La escala SAPS, principalmente SAPS 3, está ampliamente estandarizada para su uso en Cuidados Intensivos, aunque se ha demostrado que presenta menor nivel de calibración que APACHE IV e infraestima la tasa de mortalidad en pacientes trasplantados o con tumor de órgano sólido²⁰.

En el pasado, algunos grupos de expertos han sugerido, que la sepsis podría ser reconocida por un conjunto de criterios clínicos y analíticos no específicos denominados SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*-Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) definidos por: taquicardia, taquipnea, hipo o hipertermia y leucopenia/leucocitosis) en el contexto de una infección sospechada o confirmada.

Aunque cada uno de estos datos clínicos refleja las anomalías fisiológicas que acompañan al estado de inflamación, no son suficientes para definir el cambio agudo y las alteraciones sistémicas de la sepsis con disfunción orgánica.

El score SOFA (*Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment*) (Tabla 1.1) es una escala incluida por la SCCM y la ESICM como una herramienta útil para facilitar la identificación de pacientes con mayor riesgo de muerte por sepsis y que forma parte de la definición de este síndrome^{5,6,20}. El puntaje, que puede serarse a lo largo del curso clínico de la enfermedad, permite observar la evolución temporal de las diversas actuaciones y tratamientos sobre el paciente. Emplea varios parámetros clínicos y de laboratorio que evalúan el grado de disfunción orgánica de seis sistemas distintos: respiratorio, cardiovascular, renal, hepático, coagulación y sistema nervioso central. Una puntuación de 0 identifica pacientes sin disfunción de órganos, mientras que un score SOFA de dos o más puntos refleja disfunción orgánica y eleva el riesgo de mortalidad a un 10%⁵ (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Score SOFA [Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment]					
Sistema	Score SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Coagulación					
Plaquetas (10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Cardiovascular					
PAM o su manejo	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis)*	Dopamina 5,1-15 o adre- nalina ≤0,1, o noradrenali- na ≤0,1*	Dopamina >15 o adrena- lina >0,1, o noradrenali- na >0,1*
Sistema nervioso central					
Escala de coma de Glasgow	15	14-13	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dL)	1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	>5
Gasto urinario (ml/día)				<500	<200
Modificado de Singer M, et al. ⁵ . PaO ₂ : presión arterial de oxígeno; FiO ₂ : fracción inspirada de oxígeno. *Dosis de catecolaminas: μg/kg/min en 1 hora como mínimo.					

Resultado SOFA	Estado normal
1-2	Normal
2-3	10% mortalidad
3-4 (un sistema)	Fallo orgánico
>12	80% mortalidad
>15	90% mortalidad

Tabla 1.2. Score APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation]									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Presión arterial media	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frecuencia cardiaca	>179	140-179	110-129		70-109	55-69	55-69	40-54	<40
Frecuencia respiratoria	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Oxigenación: Si $FiO_2 \geq 0,5$ (AaDO ₂)	>499	350-499	200-349		<200				
Oxigenación: Si $FiO_2 \leq 0,5$ (paO ₂)					>70	61-70		56-60	<56
pH arterial	>7,69	7,60-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Sodio plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
Potasio plasmático (mmol/L)	>6,9	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatinina* (mg/dL)	>3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	>59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos (x1000)	>39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Suma de puntos APS									

Modificado de Knaus WA, et al.¹⁹. APS: Acute Physiology Score.
*La puntuación de creatinina se debe multiplicar por 2 en el caso de fallo renal agudo.

Total APS	
15-GCS	
Edad	Puntuación
≤44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Enfermedad crónica	
Postoperatorio programado	2
Postoperatorio urgente o médico	5

Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)			

4. LA RESPUESTA DEL HÍGADO ANTE SITUACIONES DE ESTRÉS INFLAMATORIO SISTÉMICO.

Ante la irrupción de una enfermedad sistémica grave como la sepsis o el shock séptico, el hígado, al igual que otros órganos, reacciona con cambios en su función habitual como parte de la respuesta inflamatoria generalizada que sufre todo el organismo. La disfunción hepática es frecuente en los pacientes críticos²³ e incrementa la morbimortalidad en este grupo^{24,25,26}.

El hígado recibe aproximadamente un 25% del gasto cardíaco²⁷. La arteria hepática aporta aproximadamente una tercera parte del flujo sanguíneo hepático, siendo esta fracción rica en oxígeno, mientras que la vena porta asume el resto de la irrigación. La sangre venosa portal, siendo deficiente en oxígeno, es rica en nutrientes como glucosa, triglicéridos o aminoácidos que intervienen en las funciones hepáticas. El sistema de drenaje a vena cava se realiza fundamentalmente a través de las venas suprahepáticas.

El sistema de flujo portal drena el lecho esplacno-mesentérico, siendo muy susceptible a alteraciones hemodinámicas y diana de sustratos tóxicos, bacterias y endotoxinas en los procesos de traslocación bacteriana que tienen lugar en síndromes inflamatorios sistémicos como la sepsis.

El flujo sanguíneo hepático sufre un proceso de autorregulación que garantiza la adecuada perfusión del órgano en situaciones de estrés. Esto ocurre exclusivamente a nivel del sistema arterial, mediante procesos de adaptación de la microcirculación hepática a las necesidades de oxígeno celular. Sin embargo, cuando el flujo portal disminuye, el sistema porta, que carece de autorregulación, no compensa la disminución del gasto cardíaco, por lo que las células musculares lisas alrededor de las arteriolas hepáticas dan lugar a mecanismos de vasodilatación mediados por adenosina intracelular que incrementan el flujo arterial del hígado²⁸.

El daño hepático en el contexto del shock circulatorio puede producirse como resultado de un insulto primario sobre la perfusión del hígado en las primeras horas de la instauración de inestabilidad hemodinámica, o puede ser debido a una alteración de las funciones hepáticas como respuesta a la inflamación.

La disminución del gasto cardíaco en situaciones de compromiso hemodinámico como la sepsis y el shock, provoca una disminución de la perfusión periférica, así como del flujo hepatoesplácnico²⁹. En caso de incapacidad para garantizar el transporte de oxígeno tisular, la situación avoca en hipoxia hepatocelular. No obstante, en los pacientes críticos sépticos el patrón más recurrente es el estado hiperdinámico, caracterizado por un aumento del gasto cardíaco³⁰. En dicha situación también puede disminuir la perfusión regional a nivel esplácnico, donde se produce un compromiso de la microcirculación y un incremento de la demanda de oxígeno tisular por un aumento de la actividad metabólica hepática explicada por la inflamación^{31,32}. La coexistencia de compromiso microcirculatorio y regional con conservación del gasto cardíaco es un concepto introducido recientemente y denominado

“pérdida de la coherencia hemodinámica”³³. Un flujo sanguíneo esplácnico alterado puede determinar el estadio final de fracaso multiorgánico e incrementar la mortalidad de los enfermos con shock³⁴.

En segundo lugar, dentro de los cambios en la función hepática como respuesta a la inflamación, destacan los referidos al sistema de transporte hepatobiliar, como el aclaramiento de microagentes patógenos y toxinas circulantes y reactantes de fase aguda, así como síntesis de citoquinas y elementos de la cascada de la coagulación. La alteración de dichas funciones también puede contribuir en gran medida a un fracaso multiorgánico³⁵.

5. DISFUNCIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.

La disfunción o insuficiencia hepática adquirida es muy frecuente en pacientes críticos y contribuye al aumento de morbilidad y mortalidad de esta población²³.

La incidencia de disfunción hepática asociada a sepsis es difícil de registrar debido a la ausencia de definiciones homogéneas. A este hecho hay que añadir que no existen herramientas diagnósticas específicas disponibles para detectar el daño hepático en sepsis en sus estadios más tempranos³⁶.

El insulto hepático del paciente crítico engloba varias entidades²⁶. Por un lado, los estados de disfunción hepática primaria, que incluyen la cirrosis y el daño hepático agudo sobre crónico (ACLF- *Acute-on-Cronic Liver Failure*).

Por otra parte, la disfunción hepática de tipo adquirido o secundario a una enfermedad predisponente (sin enfermedad hepática previamente conocida) es el grupo más frecuente. En el caso de la sepsis y el shock séptico, se estima que la disfunción hepática aparece en casi el 35% de los pacientes³⁷, incluyendo la lesión hepática hipóxica (HLI- *Hipoxic Liver Injury*), la disfunción colestásica, la colangitis esclerosante del paciente crítico (SC-CIP- *sclerosing cholangitis in critical illness*) y disfunción hepática inducida por drogas (DILI- *drug induced liver injury*).

La lesión hepática hipóxica es definida como una elevación brusca y transitoria de aminotransferasas (aspartato y alanina aminotransferasa; AST o ALT) 20 o más veces su valor normal, en presencia de fallo cardíaco, hemodinámico o pulmonar agudo sin antecedentes de hepatopatía previa. Su prevalencia es mayor en pacientes con shock cardiogénico, donde alcanza el 20%³⁸, pudiendo alcanzar en pacientes sépticos el 21%³⁷.

La disfunción colestásica intrahepática no obstructiva se define como la elevación de los niveles de bilirrubina > 2 mg/dL o fosfatasa alcalina (FA) >400 UI/L y gamma-glutamil transferasa (GGT) >80 UI/L, junto al desarrollo de ictericia en el contexto de la colestasis, no originada por mecanismos obstructivos. Está presente en el 48% de pacientes con disfunción hepática asociada a sepsis³⁷.

En el contexto de HLI o en la colestasis, puede aparecer coagulopatía (INR>1.5) y tiempo de protrombina (TP) alargado (11-16 segundos) junto con encefalopatía sin alteraciones previamente conocidas de la coagulación, presencia de agentes modificadores (anticoagulantes) ni disfunción hepática previa. Cuando se da esta situación, la disfunción hepática se denomina fallo hepático agudo secundario (ALF- *Acute Liver Failure*). Cuando sólo existe coagulopatía en ausencia de encefalopatía en adición a la lesión hipóxica o colestasis, la disfunción orgánica se denomina lesión hepática aguda o daño hepático agudo (ALI- *Acute Liver Injury*).

Es preciso diferenciar el fallo hepático adquirido del fallo hepático agudo primario, es decir, la presencia de coagulopatía y encefalopatía de causa hepática y no adquiridas en contexto de otra enfermedad predisponente (como el shock). El fallo hepático primario constituye una entidad muy infrecuente cuya clínica es superponible a las formas secundarias de disfunción hepática, motivo por el que las guías de práctica clínica europeas hacen especial mención a la distinción entre ambas entidades^{26,39,40}.

6. VERDE DE INDOCIANINA.

El verde de indocianina (ICG- *Indocyanine Green*) es un colorante aniónico liofilizado hidrosoluble y no tóxico. Se introdujo en la investigación biomédica hace más de sesenta años y se ha empleado en clínica para el cálculo de variables hemodinámicas como el gasto cardiaco y la perfusión regional hepatoesplácnica⁴¹.

Inicialmente este agente fue desarrollado por *Kodak Research Laboratories*[®] en Estados Unidos en 1955 como colorante fotográfico. Un año más tarde, la FDA (*Food and Drugs Administration*) aprobó su uso con fines clínicos⁴²; en 1959 se autorizó para el diagnóstico de la función hepática y en 1975 para estudios angiográficos de oftalmología. Finalmente, en 1991, la empresa alemana de productos sanitarios *PULSION Medical Systems* empezó a comercializar el ICG por Europa. Fue aprobado como medicamento de uso diagnóstico (no terapéutico) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2007.

Según ficha técnica⁴³, se presenta en forma de polvo de color verde oscuro para solución inyectable. Cada vial contiene 25mg de polvo preparado para reconstituir con 5 ml de agua para soluciones inyectables, con el objetivo de concentración de 5 mg de verde de indocianina por cada ml.

Su fórmula química es sal monosódica 2-{7-[1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil) benz[e]-indolin-2-iliden]hepta-1,3,5-trienil}-1,1-dimetil-1H-benz[e]indolio-3-(butil-4-sulfonato). Tiene un peso molecular de 774,97 daltons y contiene yoduro de sodio como contaminante en una proporción inferior al 5%.

Actualmente, el verde de indocianina está destinado a un uso diagnóstico, no terapéutico. Sus indicaciones según ficha técnica de la AEMPS⁴³ son las siguientes:

- Diagnóstico cardiaco, circulatorio y microcirculatorio: medición del gasto cardiaco y del volumen de eyección, medición de los volúmenes de sangre circulante y medición de la perfusión cerebral.
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.
- Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.

Trabajos recientes han demostrado la utilidad de ICG para evaluar la reserva hepática en pacientes con disfunción hepática crónica (hepatitis, cirrosis)⁴⁴, como predictor de supervivencia en pacientes sépticos⁴⁵, como predictor de complicaciones postoperatorias tempranas tras resección hepática o trasplante de hígado⁴⁶, como herramienta de predicción de resultados en cirugía cardiaca⁴⁷ y en la evaluación de la circulación microvascular⁴⁸.

Contraindicaciones de verde de indocianina descritos en ficha técnica⁴³:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Hipersensibilidad al yoduro de sodio
- Pacientes alérgicos al yodo.
- Pacientes con hipertiroidismo clínico, adenomas tiroideos autónomos y alteraciones autónomas focales y difusas de la glándula tiroidea⁴⁹.
- Pacientes en los que el verde de indocianina se toleró mal en una inyección previa.
- Prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

El ICG presenta una serie de ventajas químicas que lo convierten en una molécula de gran interés en investigación médica. Tras su administración intravenosa, su capacidad de unión a albúmina y lipoproteínas es del 95%. No se metaboliza, pasa por gradiente de concentración de la sangre al interior de los hepatocitos con mediación del polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato de ICG y el polipéptido anión orgánico 1B3⁵⁰, con una tasa de extracción hepática superior al 70% y con una excreción completa en la bilis de pacientes sanos sin que haya circulación enterohepática ni acumulación en otros tejidos. Por esta razón, se considera que su eliminación está correlacionada con la función hepática⁵¹. La toxicidad es escasa, y los efectos adversos son poco frecuentes, 1 de cada 40000 casos⁵². Según ficha técnica, se han observado reacciones anafilácticas o urticaria en pacientes con y sin antecedentes alérgicos a los yoduros. En casos muy raros (<1/10.000) pueden aparecer tras la

inyección de preparados con verde de indocianina náuseas y reacciones anafilactoides o anafilácticas. También se han descrito espasmos coronarios en raras ocasiones ($<1/10.000$)⁴³.

Respecto a su fluorescencia, el ICG emite aproximadamente a 830 nm⁴². Presenta una absorción espectral máxima de 800 nm en plasma y en suero, cifra cercana al rango de infrarrojos y situado en un punto “isobéptico” de la hemoglobina (Figura 1). Este punto es la longitud de onda en la que la extinción de ambas formas (oxigenada y desoxigenada) es igual⁵³, lo que hace que la determinación espectrofotométrica de la concentración de ICG en sangre (por espectroscopía de infrarrojo cercano o NIRS- *nearinfrared spectroscopy*) sea independiente de la saturación de oxígeno y de la concentración de bilirrubina sérica^{49,51}.

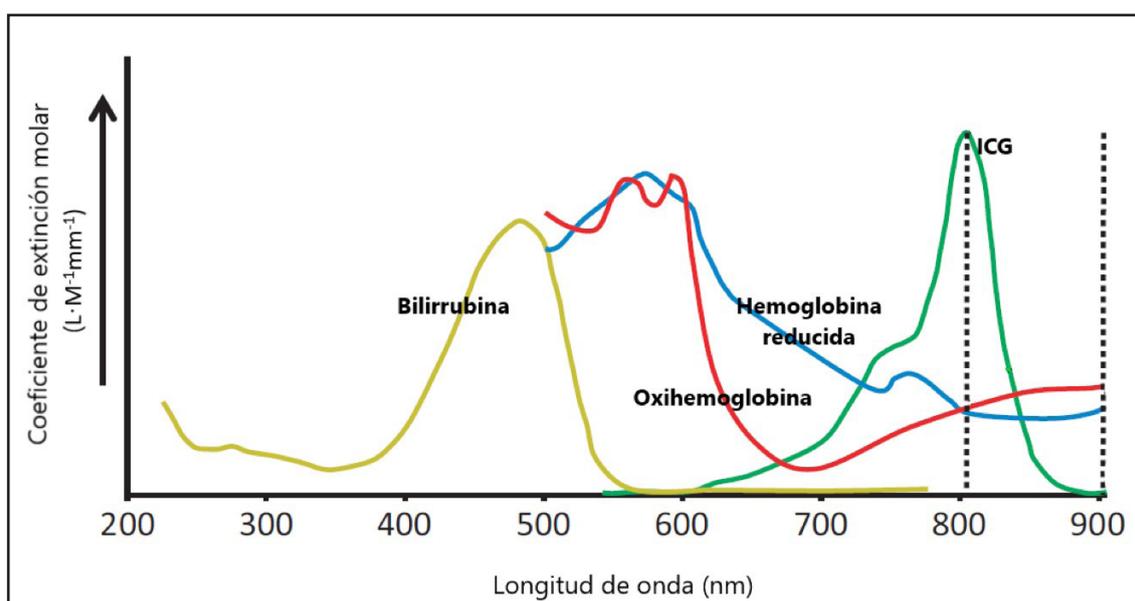


Figura 1. Espectros de los coeficientes de absorción para ICG, la hemoglobina oxigenada la hemoglobina desoxigenada o reducida y la bilirrubina). Modificado de Vos JJ, et al⁴⁹.

El método Gold estándar para el cálculo in vivo de la eliminación de ICG consiste en la seriación de muestras sanguíneas tras inyección de ICG y el posterior análisis de su concentración mediante espectrofotometría. Sin embargo, este método resulta costoso, invasivo y precisa un procedimiento largo de más de 45 minutos para el procesamiento de las muestras^{54,55}. Otros métodos invasivos descritos en la literatura son las mediciones obtenidas a partir de catéter de fibra óptica en la vena suprahepática⁵⁶. Actualmente, ambos métodos invasivos descritos se emplean únicamente a nivel experimental.

Al monitorizar el ICG-PDR por espectrofotometría, se puede obtener una gráfica que represente la curva de dilución de ICG, conformada por un pico inicial, un segundo pico de recirculación y una fase de eliminación⁵⁷ (Figura 2). La vida media de ICG es de 3-4 minutos en pacientes sanos sin disfunción hepática. La curva muestra un decaimiento biexponencial con una cinética lineal hasta dosis inyectadas

de $1,0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 49,58$ que representa el cambio de concentración de ICG en el tiempo. Los valores normales de aclaramiento deben ser superiores a 700 ml/min/m^2 ⁵⁹.

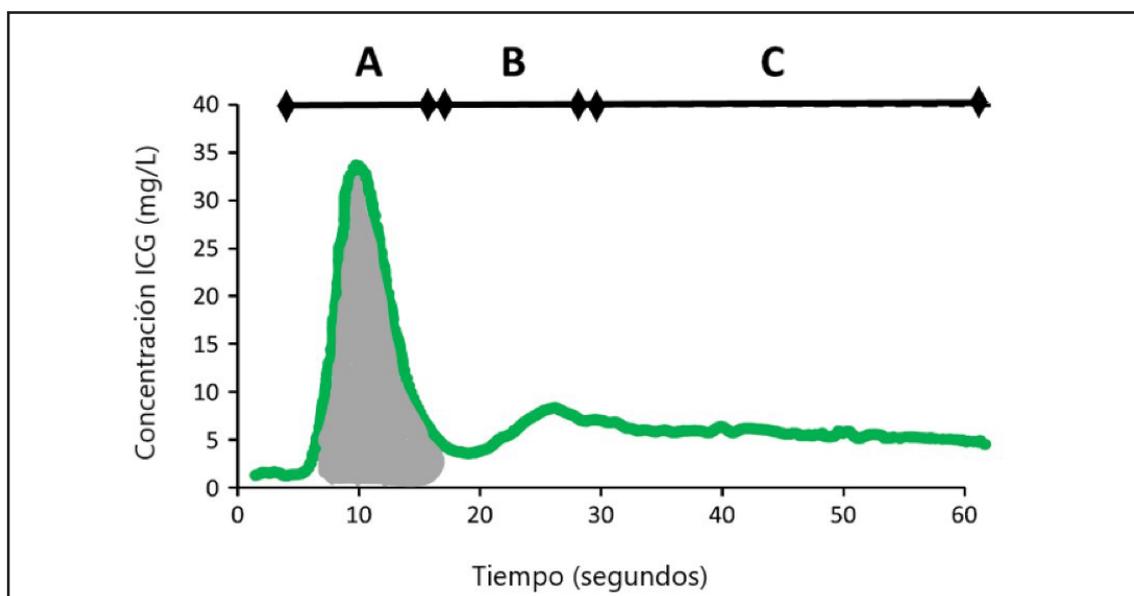


Figura 2. Curva de dilución de ICG: A: pico inicial, B: segundo pico de recirculación, C: tercera fase (hepática) de eliminación. El área bajo la primera curva permite el cálculo del gasto cardiaco. La tercera fase es de eliminación hepática (C) y dura 10-20 minutos. Modificado de Vos JJ, et al⁴⁹.

6.1. Tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina.

La tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina (ICG-PDR- *Indocyanine Green Plasma disappearance Rate*) es la velocidad a la que desaparece el ICG del plasma por la unidad de tiempo y se expresa en %/min. Es la medida de eliminación del ICG más utilizada actualmente para la evaluación clínica y experimental de la reserva funcional hepática, basándose en el flujo de perfusión hepática y en el metabolismo de los hepatocitos.

Por medio de la administración intravenosa de este colorante, puede determinarse ICG-PDR de forma invasiva o no invasiva, siendo sus valores normales $18\%/min$ ⁶⁰. Valores inferiores a $18\%/min$ se relacionan con un aumento de mortalidad y fallo hepático en pacientes críticos según varios autores^{45,61}.

Frente a los métodos invasivos explicados previamente, se han desarrollado desde la década de los años 60 métodos alternativos no invasivos⁶², cuya correlación con las mediciones invasivas en distintos contextos clínicos ha sido demostrada. Concretamente, la monitorización no invasiva por espectrofotometría de pulso, mediante uso de sistemas transcutáneos adaptados de la pulsioximetría tras la inyección intravenosa central o periférica de ICG. Dicho método se correlaciona con los métodos invasivos por espectrofotometría aplicados en pacientes hemodinámicamente estables, pacientes críticos inestables con empleo de ventilación mecánica invasiva y pacientes sometidos a cirugía de trasplante hepático^{45,63,64}.

El módulo LiMON® ('*Non-invasive Liver function Monitor*'-Pulsion Medical Systems®, Munich, Germany) es un sistema de monitorización conformado por un clip o pinza digital que contiene un sensor óptico con diodos de luz que emiten las dos longitudes de onda de 805 y 890 nm (próxima a la de los rayos infrarrojos), conectado con fotodetectores a un amplificador y conversor analógico y a su vez a un monitor PiCCO2® de Pulsion (Figuras 3 y 4).

Tal y como describen Sakka⁶⁵ e Inal⁶⁶, el paciente es monitorizado de forma no invasiva a través de la pinza conectada al monitor y recibe en bolus 0.3 mg/kg de ICG por vía venosa central o periférica seguido de un bolus de suero salino. A continuación, el monitor detecta el inicio de la curva de detección de verde de indocianina en sangre por pulsodensitometría y obtiene de forma dinámica una curva de eliminación que se completa en menos de 10 minutos a pie de cama. De hecho, el espectro de absorción del ICG coincide con la longitud de onda de la hemoglobina, lo que significa que en el momento de la medición se pierde la medida de la saturación de oxígeno (SO₂) por pulsodensitometría.

Con las proporciones obtenidas en cada longitud de onda y puesto que la concentración de hemoglobina es constante, se puede determinar la concentración relativa de ICG que persiste en el plasma y al monitorizar de forma continua obtener una curva de densitograma del colorante^{54,67}. El densitograma obtenido por espectrofotometría en el monitor es parecido a la curva de dilución de colorante y permite medir los siguientes parámetros:

- Tasa de desaparición del plasma del ICG (ICG-PDR). El valor se obtiene a los 10 minutos de la administración del verde de indocianina. No es necesario conocer previamente la cantidad total de ICG sanguíneo ni su volumen de distribución⁶⁸. El valor normal es >18%/min.
- Factor de retención en plasma de ICG extrapolado a 15 minutos (R₁₅). Mide el porcentaje de ICG retenido en el plasma a los 15 minutos de su administración. Es normal si su valor es menor de 10%.



Figura 3. Módulo LiMON® (Non-Invasive Liver Function Monitor).



Figura 4. Sensor LiMON®: sensor de dedo reutilizable.

La ICG-PDR no depende únicamente del flujo sanguíneo hepático⁵⁴. En la figura 5 se exponen distintos factores que influyen en la disminución de la eliminación de ICG; entre ellos destaca: la captación de ICG por los hepatocitos, su excreción en la bilis, el metabolismo hepático dependiente del flujo sanguíneo y el estado energético.

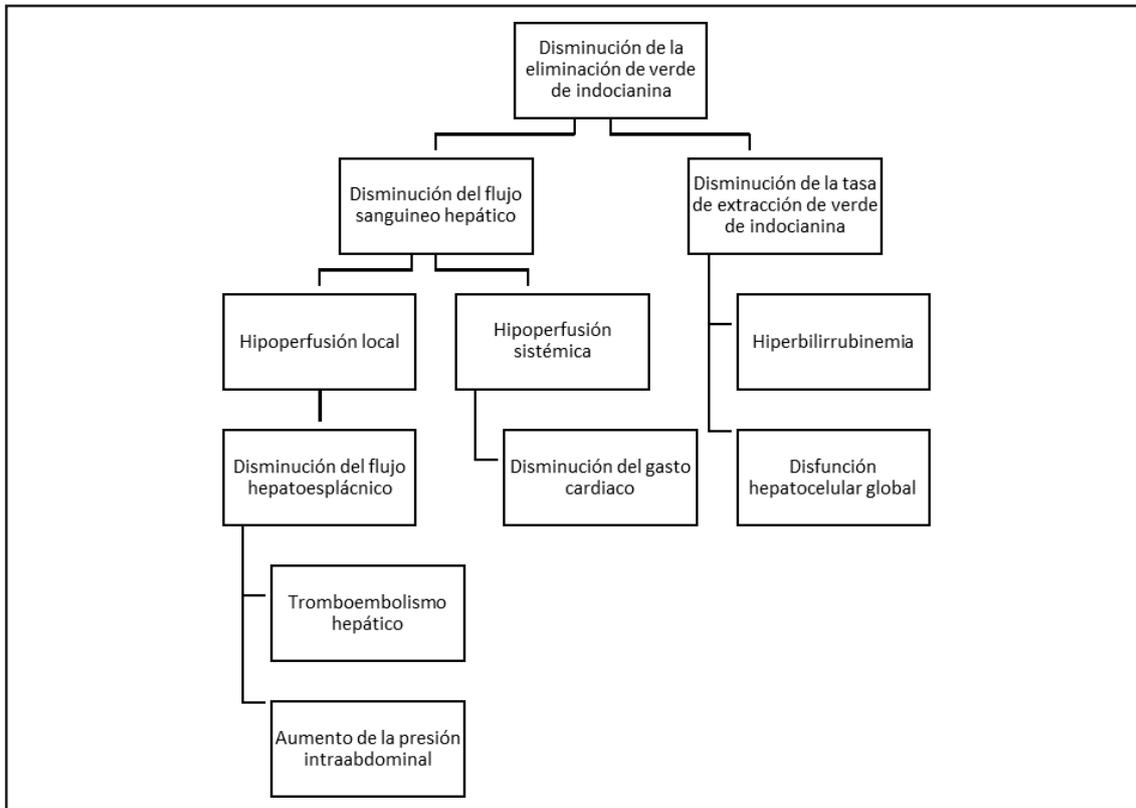


Figura 5. Factores que contribuyen a la disminución de la eliminación del verde de indocianina. Modificado de Vos JJ, et al⁴⁹.

Una alteración de la capacidad del hígado para extraer ICG de la circulación puede reducir el aclaramiento de ICG. Esta situación puede ocurrir en el contexto de una disfunción hepatocelular global (enfermedad hepática terminal, rechazo de injerto), aunque también podría suceder en el caso de colestasis. En este caso, el descenso de ICG-PDR debe interpretarse con precaución⁴⁹. Aunque los mecanismos no son bien conocidos, existe la teoría de que las sales biliares podrían inhibir el polipéptido cotransportador de Na⁺-taurocolato de ICG, mientras que la bilirrubina podría inhibir competitivamente la captación de ICG por el polipéptido anión orgánico 1B₃⁶⁹.

En la actualidad, la sepsis es una de las causas más frecuentes de muerte en el mundo. El estado rápidamente progresivo de disfunción orgánica que adquieren los pacientes con shock séptico repercute en una mayor incidencia de mortalidad. Por esta razón, las herramientas clínicas predictivas pronósticas resultan fundamentales para el proceso de la toma de decisiones en la práctica clínica.

Existen factores pronósticos de mortalidad ampliamente validados en la literatura y actualmente medibles en la práctica clínica diaria. Centrándonos en el hígado, la disfunción y el fallo hepático agudo secundarios en el paciente crítico son factores independientes de mortalidad demostrados. Respecto a las herramientas para estimar la reserva funcional del hígado, las pruebas dinámicas de función hepática son significativamente superiores en la predicción pronóstica respecto a test estáticos de función y síntesis hepática^{70,71,72}. Actualmente, el ICG-PDR constituye un test dinámico de función y flujo hepáticos que se implementa a pie de cama y con valor predictivo de mortalidad en pacientes hepatectomizados y en grupos heterogéneos de pacientes críticos^{45,73}.

Hasta la fecha son escasos los estudios prospectivos que hayan demostrado definitivamente la validez del test no invasivo de ICG-PDR para predecir mortalidad en pacientes con shock séptico sin hepatopatía previa conocida.

En aras de optimizar el manejo y tratamiento precoz del shock séptico, un síndrome clínico en el que existe una correlación absoluta entre tratamiento precoz y supervivencia, creemos firmemente en la necesidad de investigar la utilidad de marcadores pronósticos no invasivos, accesibles, inmediatos y seguros, como ICG-PDR, con el fin de mejorar la calidad y la atención precoz de todos los pacientes.



1. La monitorización de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina por métodos no invasivos en tiempo real a pie de cama en las primeras horas de ingreso en UCI, puede servir como marcador pronóstico precoz de mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico.
2. El cálculo de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina es una herramienta objetiva con utilidad pronóstica similar a SOFA y otros predictores de mortalidad en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas de ingreso.
3. El valor alterado de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico, es similar a otros marcadores utilizados para predecir mortalidad.

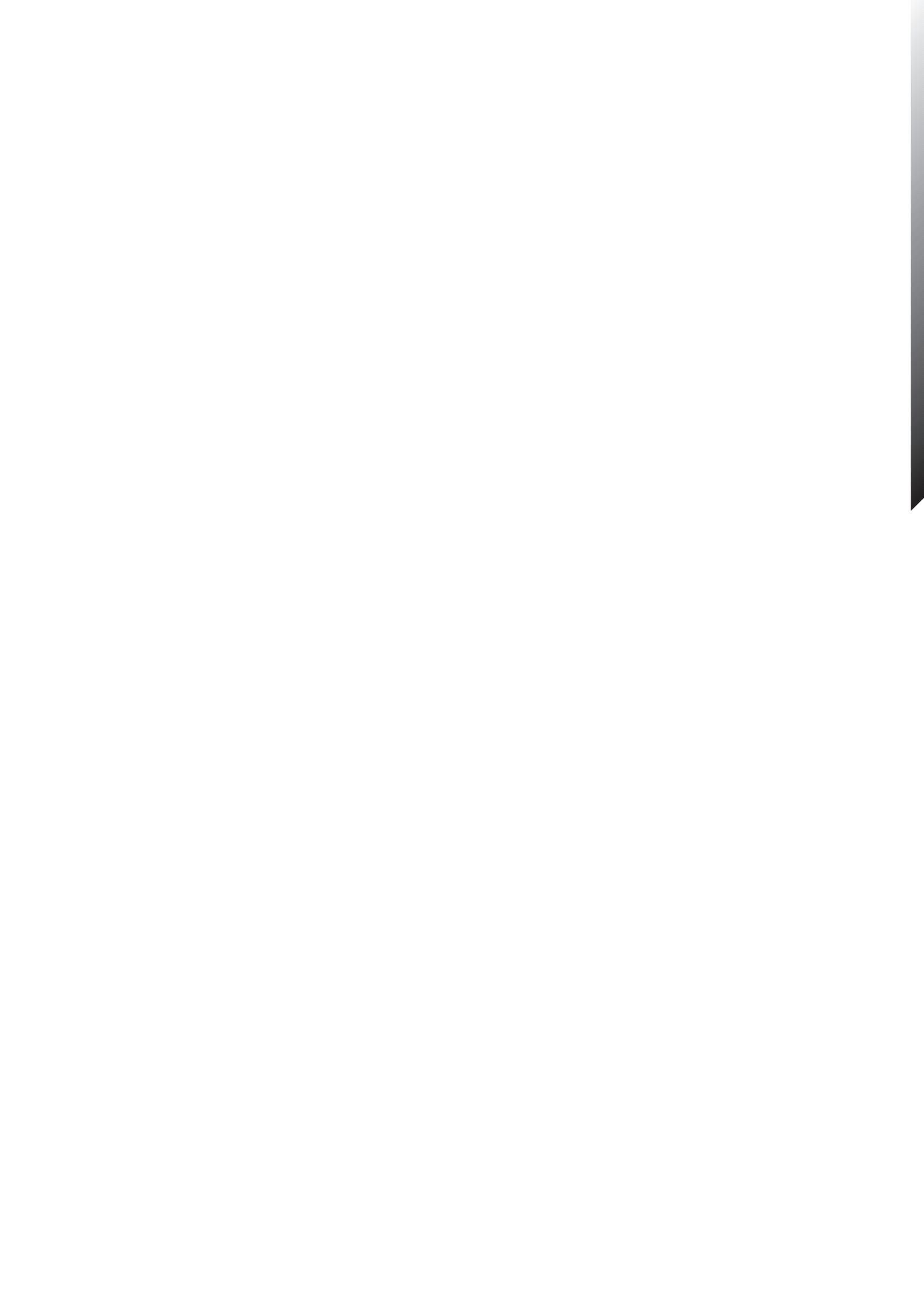


1. OBJETIVO PRINCIPAL.

1. Analizar si los valores seriados de la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con shock séptico se correlacionan con la mortalidad hospitalaria.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Analizar la correlación entre la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina y la escala SOFA y APACHE II en las primeras 48 horas de ingreso en pacientes ingresados por shock séptico según mortalidad hospitalaria.
2. Determinar si la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico es similar a otros marcadores para predecir mortalidad hospitalaria.



1. INSTALACIONES DONDE SE HA DESARROLLADO EL ESTUDIO.
2. DISEÑO DEL ESTUDIO.
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.
5. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE VERDE DE INDOCIANINA.
6. VARIABLES ANALIZADAS.
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES QUE CONCIERNEN AL ESTUDIO.

1. INSTALACIONES DONDE SE HA DESARROLLADO EL ESTUDIO.

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de Valme, en Sevilla, España. Es una UCI polivalente de 14 camas que atiende un área de 300.000 habitantes al año.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional analítico prospectivo a lo largo de un periodo consecutivo de 12 meses (del 30 de mayo de 2019 al 30 de mayo de 2020) de todos los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos con shock séptico.

Se incluyeron en el estudio un total de 101 pacientes con shock séptico (Figura 6). Se excluyeron 34 por no cumplir criterios de inclusión y 4 pacientes que fallecieron en menos de 48 horas. La muestra final fue de 63 pacientes.

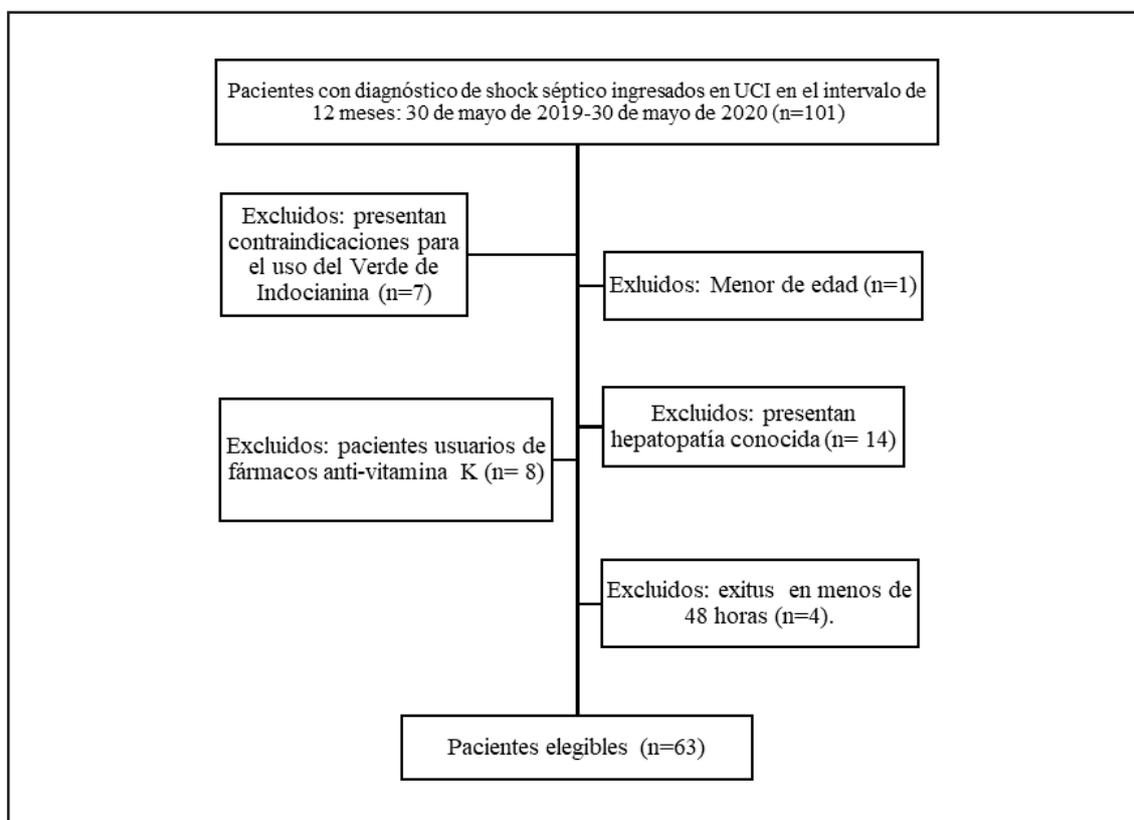


Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Se realizó a pie de cama de cada paciente ingresado, la determinación no invasiva de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina a las 24 y a las 48 horas. El seguimiento se realizó en todos los casos hasta el alta hospitalaria o exitus. Para determinar los factores pronósticos se

analizaron, de cada variable clínica registrada, aquellos valores correspondientes al momento del diagnóstico de shock y los valores obtenidos a las 24 y 48 horas.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes ingresados en UCI con shock séptico como motivo de ingreso, sin antecedentes de hepatopatía previa conocida.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con contraindicaciones para realizar este estudio según ficha técnica de Verde de Indocianina.
2. Menores de 18 años.
3. Gestantes.
4. Personas con hepatopatía previa conocida según anamnesis.
5. Pacientes que emplean anticoagulación oral con fármacos anti-vitamina K por su capacidad de alterar los valores de INR.
6. Pacientes que fallecen en menos de 48 horas de ingreso por imposibilidad de monitorización de las variables del estudio.

5. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE VERDE DE INDOCIANINA.

A las 24 horas y a las 48 horas de ingreso se administra al paciente en un único bolus intravenoso a través de vía periférica o central de 0,25 a 0,50 mg de verde de indocianina diluido en agua para preparación inyectable por kilogramo de peso corporal.

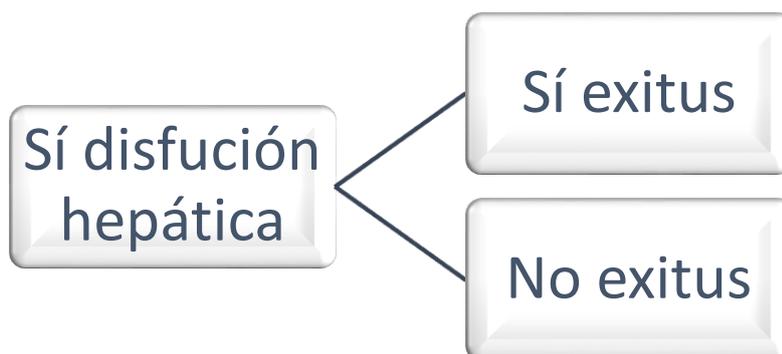
La dosis definitiva de administración es la indicada por el software del monitor LiMON en base al conocimiento previo del sexo, edad, talla y peso. La dosis total diaria administrada debe ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal.

Antes de la administración del verde de indocianina, los familiares del paciente fueron informados verbalmente y por escrito del protocolo de estudio y se les hizo entrega de un documento de consentimiento informado que devolvieron debidamente firmado (Ver Anexo 1).

6. VARIABLES ANALIZADAS.

6.1. Variables desenlace.

- Mortalidad hospitalaria: Exitus (No: 0/Sí: 1).
- Desarrollo de disfunción hepática aguda durante el ingreso: (No: 0/Sí: 1). Dentro de este subgrupo de pacientes, se estudió mortalidad hospitalaria.



Se ha clasificado la disfunción hepática en las siguientes entidades: lesión hepática hipóxica y disfunción colestásica.

6.2. Variables explicativas.

- Sexo (Hombre: 0/Mujer :1).
- Edad (años).
- Días de ingreso hospitalario. Días de estancia en UCI.
- Días de ventilación mecánica invasiva.
- Área de procedencia: médica: (No: 0/Sí: 1); quirúrgica: (No: 0/Sí: 1); urgencias: (No: 0/Sí: 1).
- Tipo de paciente: médico (No: 0/Sí: 1); quirúrgico urgente (No: 0/Sí: 1); quirúrgico no urgente (No: 0/Sí: 1).

- Foco séptico: respiratorio (No: 0/Sí: 1); abdominal (No: 0/Sí: 1); dispositivos intravasculares (No: 0/Sí: 1); urinario (No: 0/Sí: 1); partes blandas (No: 0/Sí: 1); otro foco/foco desconocido (No: 0/Sí: 1).
- Determinación de la cifra de ICG-PDR (%/min) a las 24 horas (ICG-PDR 24h) y a las 48 horas (ICG-PDR 48h) del diagnóstico de shock e inicio de terapia de resucitación.
- Score SOFA registrado al ingreso en UCI (SOFA 0h), a las 24 (SOFA 24h) y a las 48 horas (SOFA 48h).
- Fracaso multiorgánico (disfunción de dos o más órganos) (No: 0/Sí: 1).
- Disfunción de sistemas en el contexto del shock séptico: síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) (No: 0/Sí: 1); plaquetopenia (No: 0/Sí: 1); coagulopatía (No: 0/Sí: 1); lesión renal aguda (AKI 3) (No: 0/Sí: 1); encefalopatía (No: 0/Sí: 1) y disfunción miocárdica (No: 0/Sí: 1).
- Datos clínicos y de laboratorio: valores correspondientes al ingreso en UCI, a las 24 y a las 48 horas: plaquetas (por microlitro), procalcitonina (ng/mL); temperatura corporal (°C); glucemia (mg/dL).
- Variables relacionadas con terapias implementadas: dosis de noradrenalina (microgramos/kg/min). Terapia de reemplazo renal (TRR) (No: 0/Sí: 1).
- Variables relacionadas con la terapia de reanimación en situación de shock séptico: lactato (mmol/L); presión arterial media (PAM) (mmHg).
- Parámetros de función renal: creatinina (mg/dL); urea (mg/dL) y gasto urinario (GU) (mL/kg/h).
- Variables de función hepática: bilirrubina total (mg/dL); ALT(UI/L); AST(UI/L); GGT(UI/L); FA(UI/L); lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L); INR; ictericia (No: 0/Sí:1).

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos de los pacientes se han obtenido de la historia clínica hospitalaria completa del paciente.

Se ha garantizado la confidencialidad de los datos de acuerdo con las normas éticas y la legislación vigente relativa a bases de datos personales, mediante la adecuada protección y anonimato de los datos de identificación, según la normativa estándar.

El estudio estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 22.

Para el análisis descriptivo se ha calculado la frecuencia absoluta (N), la frecuencia relativa (%), los valores medios, la desviación estándar (DE) y los percentiles 25, 50 y 75.

El análisis inferencial se utiliza para sacar conclusiones una vez planteadas las hipótesis estadísticas sobre las variables a estudiar. Para este tipo de análisis se ha tenido en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se ha comparado con un nivel de significación del 5%.

Para el análisis de las variables cualitativas, hemos utilizado el test de Chi-cuadrado.

Para el análisis entre una variable categórica y otra cuantitativa se han realizado pruebas de normalidad a través del test de Shapiro-Wilk o Kolmogórov-Smirnov.

Hemos utilizado diferentes tests para el análisis de los datos:

- Prueba T para muestras independientes. Compara dos grupos independientes cuando los valores de las variables cumplen la normalidad.
- Prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes. Compara dos grupos independientes cuando la variable a estudiar NO cumple el criterio de normalidad.
- Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para dos muestras relacionadas cuando no se cumple criterio de normalidad.

También hemos realizado un clúster bietápico que es un método estadístico de clasificación de elementos de una o varias variables que consiste en dos fases.

En la primera fase, se realiza un proceso de selección por el cual se forman grupos manteniendo la máxima similitud dentro de los grupos a la vez que se minimiza la similitud entre grupos.

En la segunda fase, se puntúa la clasificación realizada de la 1ª fase utilizando la medida de silueta de la cohesión y separación, que mide la calidad de las agrupaciones formadas diciéndonos si éstas son buenas, suficientes o pobres.

Utilizando este método, haremos una clasificación de la variable mortalidad hospitalaria con distintas variables de pronóstico (ICG-PDR, SOFA, APACHE II...) y con ello recibiremos para cada grupo una serie de rangos de valores que nos permitirán hacer predicciones que se clasificarán en Exitus y No exitus. De la misma manera se obtienen unos rangos de valores que llamaremos Zona de Incertidumbre, donde los pronósticos de Exitus y No exitus no tendrían validez.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES QUE CONCIERNEN AL ESTUDIO.

- Se garantiza en todo momento la protección de la intimidad personal y el tratamiento confidencial de los datos personales.
- El estudio cumple con los principios de la Declaración de Helsinki⁷⁴.
- Este estudio ha recibido la aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla (España).
- No existen conflictos de interés relacionados con este trabajo de investigación.



1. DATOS DEMOGRÁFICOS.
2. DATOS CLÍNICOS.
3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD GLOBAL DE ICG-PDR EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.
4. COMPORTAMIENTO DE ICG-PDR RESPECTO A OTROS PARÁMETROS EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO EN FUNCIÓN DEL PRONÓSTICO.
5. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE ICG-PDR EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA ESTABLECIDA. COMPARACIÓN CON OTROS MARCADORES.
6. COMPARACIÓN DE ICG-PDR CON LOS SCORES PRONÓSTICOS SOFA Y APACHE II.

1. DATOS DEMOGRÁFICOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 101 pacientes con shock séptico. Se excluyeron 34 por no cumplir criterios de inclusión y 4 pacientes que fallecieron en menos de 48 horas. La muestra final fue de 63 pacientes.

La edad media de la muestra fue de 61,1 años \pm 12,3 años. El 60,3% fueron hombres y el 39,7% mujeres (Figura 7).

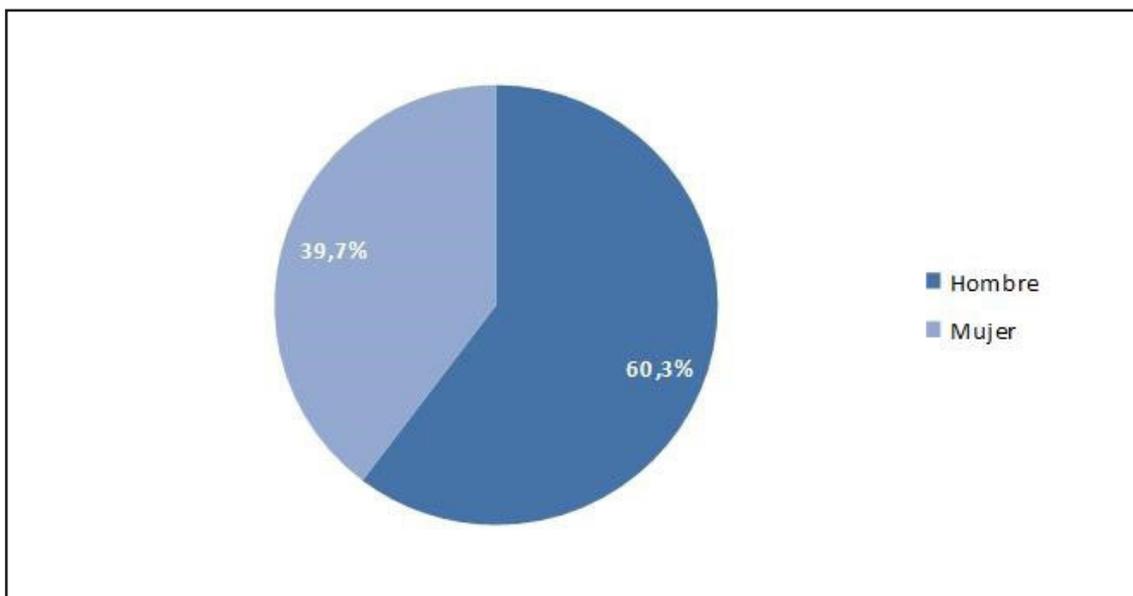


Figura 7. Distribución de la muestra de pacientes por sexo.

El 44,4% de pacientes con shock séptico admitidos en UCI procedían del área de Urgencias, mientras que el resto estaban previamente ingresados en planta de hospitalización (28,6% en planta médica y 27% en el bloque quirúrgico).

El proceso clínico relacionado con el desarrollo de shock fue no quirúrgico en más de la mitad de los pacientes, seguido de los postoperatorios urgentes (31,7%) y de los postoperatorios programados, en un 9,5% de los casos.

La estancia media de ingreso hospitalario fue de 24,1 \pm 8,2 días, siendo 11,8 \pm 4,8 días en la Unidad de Cuidados Intensivos. La escala SOFA al ingreso fue 8,7 \pm 3,3 y APACHE II fue de 27,9 \pm 10,7 puntos. Todos los pacientes requirieron analgosedación y conexión a ventilación mecánica invasiva.

Los principales focos de infección que determinaron el cuadro séptico fueron: respiratorio (41,2%) abdominal (36,5%) y urológico (17,5%).

En la tabla 2 se resumen las principales características demográficas y epidemiológicas de los pacientes:

Tabla 2. Características epidemiológicas de la población de estudio (n=63).

Características	Valor
Edad (años) [†]	61,1 (12,3)
Sexo, no. (%)	
Masculino	38 (60,3)
Femenino	25 (39,7)
Procedencia, no. (%)	
Planta médica	18 (28,6)
Planta quirúrgica	17 (27,0)
Área de Urgencias	28 (44,4)
Tipo de enfermedad, no. (%)	
Médica	37 (58,8)
Postoperatorio urgente	20 (31,7)
Postoperatorio no urgente	6 (9,5)
Foco séptico, no. (%)	
Respiratorio	26 (41,2)
Abdominal	23 (36,5)
Urológico	11 (17,5)
Partes blandas	2 (3,2)
Otro foco/desconocido	1 (1,6)
Días de ingreso hospitalario [†]	24,1 (8,2)
	[†] Media (DE).

2. DATOS CLÍNICOS.

Según se describe en la tabla 3, de los 63 pacientes, 28 fueron exitus intrahospitalarios (44,4%). Así mismo, el 44,4% de todos los pacientes presentaron disfunción hepática aguda.

Tabla 3. Descriptivo de los principales eventos clínicos de los pacientes durante el ingreso hospitalario (n=63).	
Evento	Valor: N (%)
Mortalidad	28 (44,4)
Disfunción hepática aguda	28 (44,4)

2.1. Mortalidad.

Veintiocho pacientes fallecieron durante el ingreso, siendo la mediana de edad de este grupo 68 (56,5-71,75) años, el 60,7% varones. La mayoría de los fallecidos procedía de planta de hospitalización médica (Figura 8). El foco séptico más frecuente en estos pacientes fue el abdominal, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de orígenes de la sepsis.

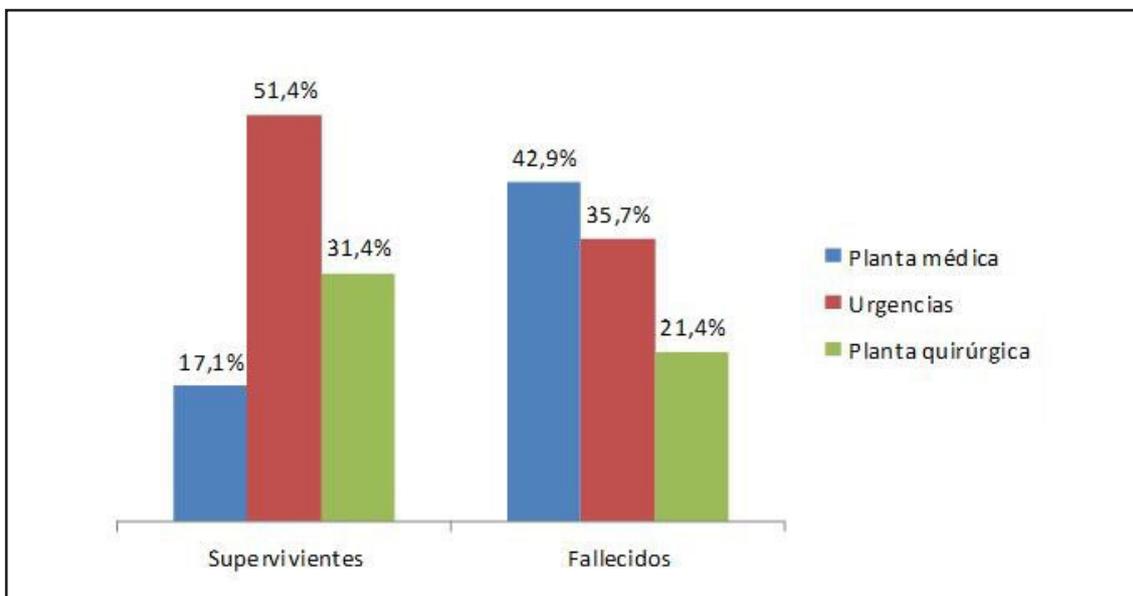


Figura 8. Distribución de los supervivientes y fallecidos de la muestra de pacientes con shock séptico según su procedencia.

El 57,1% de fallecidos presentó disfunción hepática en el contexto del shock séptico, frente a un 34,3% en el grupo de supervivientes ($p=0,059$). Dentro de la muestra que presentó afectación hepática, la lesión hepática hipóxica (HLI) fue la entidad relacionada con peor pronóstico, presentándose en casi 7 de cada 10 fallecidos frente a 3 de cada 10 supervivientes ($p=0,011$) (Figura 9).

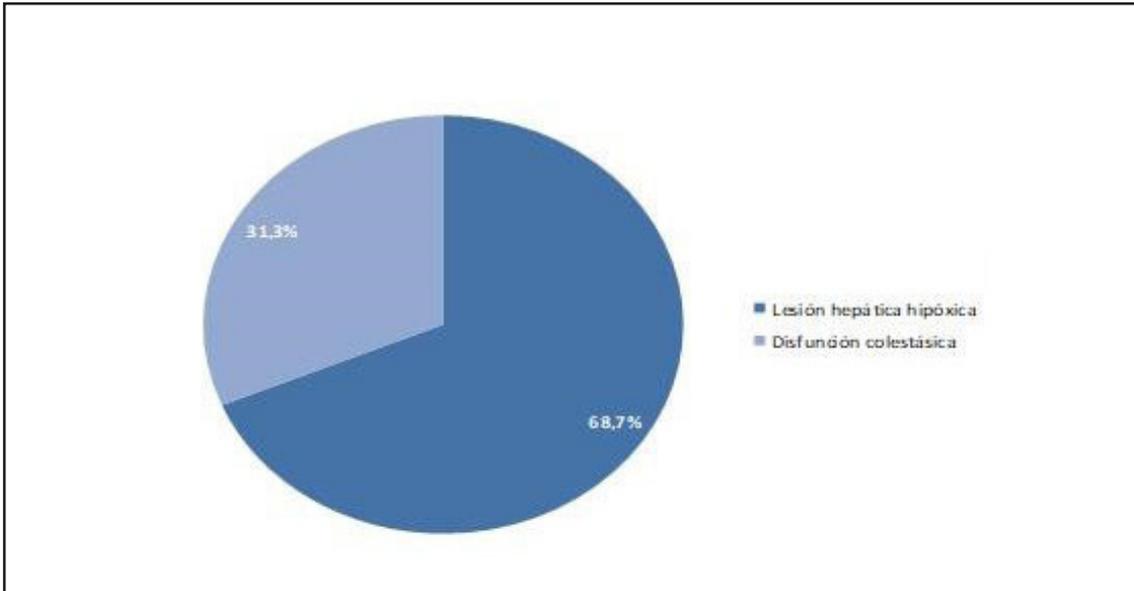


Figura 9. Distribución de los pacientes fallecidos con disfunción hepática asociada al shock séptico según la entidad clínica que presentaron: HLI y disfunción colestásica.

Uno de cada dos fallecidos requirió terapia de reemplazo renal frente al 14,3% de los supervivientes ($p=0,002$). El distrés respiratorio fue hasta diez veces más frecuente en los fallecidos (57,1 vs. 5,7%; $p < 0,001$).

Otras disfunciones de órgano relacionadas con mayor incremento de la mortalidad fueron la presencia de coagulopatía, en un 67,9% vs. 11,4% ($p < 0,001$), plaquetopenia (67,9 vs. 25,7%; $p=0,001$) y la encefalopatía, presente en 6 de cada 10 fallecidos ($p < 0,001$).

Por otra parte, la disfunción miocárdica no se puede considerar un predictor de mortalidad hospitalaria en la serie de pacientes (46,4% vs. 25,7%), aunque el p-valor se aproxima a 0,05 ($p=0,074$) (Tabla 4).

Tabla 4. Asociaciones entre mortalidad hospitalaria y otros parámetros en los pacientes con shock séptico.			
	Supervivientes N=35 (55,60%)	Exitus N=28 (44,40%)	P
Edad (años) [‡]	60 (50-65)	68 (56.5-71.75)	0,022
Sexo, no. (%)			
Masculino	21 (60,0)	17 (60,7)	0,580
Femenino	14 (40,0)	11 (39,3)	
Procedencia, no. (%)			
Planta médica	6 (17,1)	12 (42,9)	0,025
Urgencias	19 (51,4)	10 (35,7)	0,161
Planta quirúrgica	11 (31,4)	6 (21,4)	0,275
Días de estancia hospitalaria [‡]	19 (13-36)	17 (5,25-25,25)	0,113
Días de estancia en UCI [‡]	10 (6-14)	9 (4,25-16,75)	0,514
Días de ventilación mecánica [‡]	4 (0-7)	8 (4- 16,75)	0,003
Foco			
Respiratorio	16 (45,7)	10 (35,7)	0,294
Abdominal	10 (28,6)	13 (46,4)	0,115
Partes blandas	1 (2,9)	1 (3,6)	0,695
Urológico	8 (22,9)	3 (10,7)	0,178
Desconocido	0 (0)	1 (3,6)	0,444
Fracaso multiorgánico	0 (0,0)	11 (39,3)	<0,001
Disfunción hepática aguda			
Lesión hepática hipóxica	4 (33,3)	11 (68,7)	0,011
Disfunción colestásica	8 (66,7)	5 (31,3)	0,434
Ictericia	4 (11,4)	8 (28,6)	0,081
Coagulopatía	4 (11,4)	19 (67,9)	<0,001
Encefalopatía	6 (17,1)	17 (60,7)	<0,001
Lesión renal aguda AKI 3	6 (17,1)	14 (50,0)	0,006
Terapia de reemplazo renal	5 (14,3)	14 (50,0)	0,002
Plaquetopenia	9 (25,7)	19 (67,9)	0,001
SIDRA	2 (5,7)	16 (57,1)	<0,001
Disfunción miocárdica	9 (25,7)	13 (46,4%)	0,074

[‡]Mediana Rango intercuartílico).

2.2. Disfunción hepática aguda.

De los 63 pacientes con shock séptico, 28 desarrollaron disfunción hepática. De este grupo, falleció un 57,1% de los enfermos. Tal y como representa la figura 10, se observó que en un 53,6% de los casos con disfunción hepática, el foco origen del shock séptico fue abdominal. Sin embargo, en los pacientes sin daño hepático, este porcentaje sólo alcanza un 22,9% ($p=0,012$).

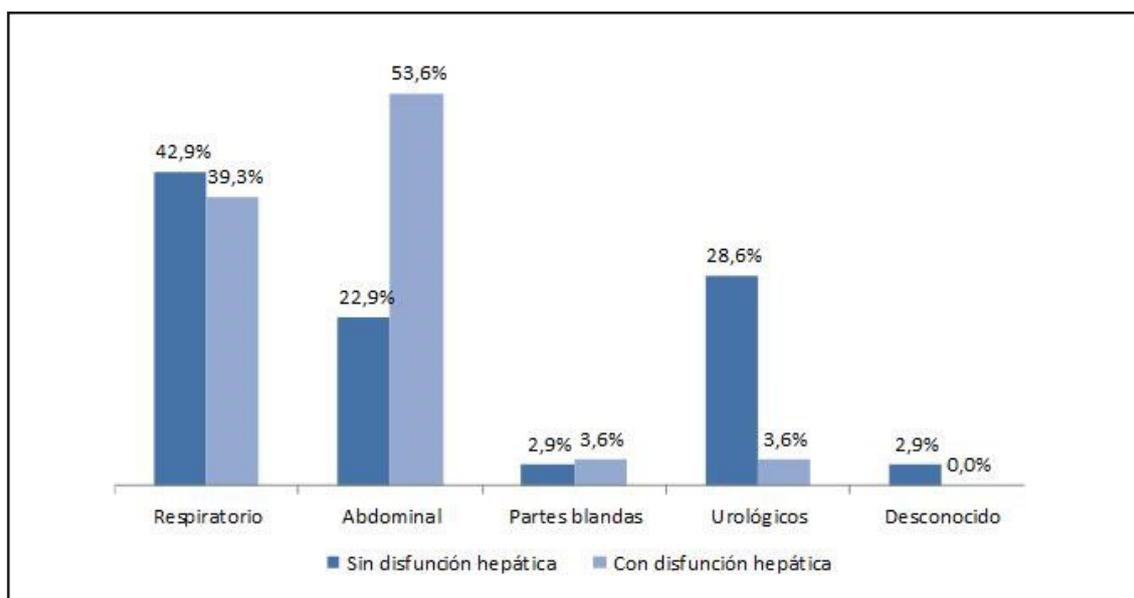


Figura 10. Distribución de los distintos focos de sepsis en los pacientes con y sin disfunción hepática.

Los principales tipos de disfunción hepática inducidos por la situación de shock séptico fueron: lesión hepática hipóxica (15 pacientes) y la disfunción colestásica (13 pacientes).

Cabe destacar que la lesión hepática hipóxica era más frecuente entre los fallecidos, presente en un 39,3% de este grupo frente a un 11,4% de incidencia en el grupo de supervivientes ($p=0,011$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre fallecidos y supervivientes en cuanto al desarrollo de otro tipo de disfunción hepática, en este caso, la disfunción colestásica. Asimismo, la presencia de ictericia no se relacionó de forma significativa con un aumento de la mortalidad en la muestra.

La coagulopatía ($\text{INR}>1,5$) estaba presente en uno de cada dos pacientes con fallo hepático frente a uno de cada 4 pacientes sin daño hepático ($p=0,042$) (Figura 11). La ictericia fue una característica exclusiva de los pacientes con afectación hepática, presente en casi la mitad de estos enfermos ($p<0,001$). Del mismo modo, la plaquetopenia severa fue hasta cinco veces más frecuente en el contexto de disfunción hepática que en el grupo sin este fallo de órgano ($p=0,035$).

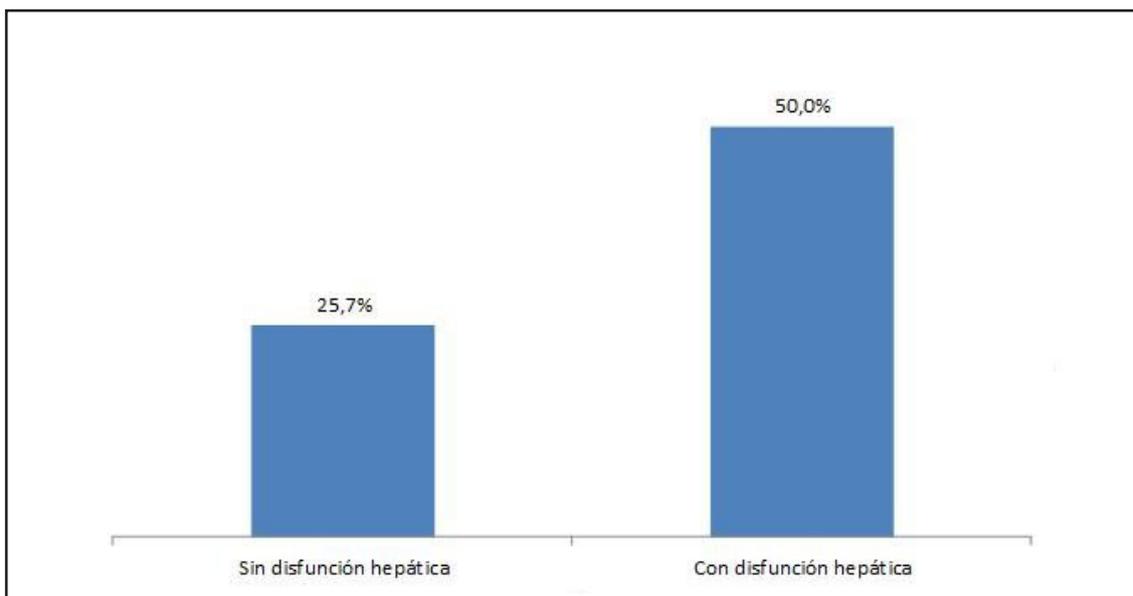


Figura 11. Presencia de coagulopatía en pacientes con shock séptico según afectación hepática.

El resumen de las características clínicas de los pacientes se expone en la Tabla 5.

Tabla 5. Asociaciones entre la aparición de disfunción hepática aguda y otros parámetros clínicos en los pacientes con shock séptico.			
	Pacientes sin disfunción hepática N=35 (55,60%)	Pacientes con disfunción hepática N=28 (44,40%)	P
Edad (años) [†]	63 (48-72)	62,5 (55-69)	0,668
Sexo, no. (%)			
Masculino	23(65,7)	15 (53,6)	0,236
Femenino	12 (34,3)	13 (46,4)	
Procedencia, no. (%)			
Planta médica	9 (25,7)	9 (32,1)	0,388
Urgencias	18 (51,4)	10 (35,7)	0,161
Planta quirúrgica	8 (22,9)	9 (32,1)	0,294
Días de estancia hospitalaria [†]	18 (13-30)	15,5 (7,5-25,5)	0,210
Días de estancia en UCI [†]	9 (6-14)	9,5 (4,3-14,8)	0,484
Días de ventilación mecánica [†]	5 (3-11)	5 (3-9,8)	0,911

Tabla 5. Asociaciones entre la aparición de disfunción hepática aguda y otros parámetros clínicos en los pacientes con shock séptico.			
	Pacientes sin disfunción hepática N=35 (55,60%)	Pacientes con disfunción hepática N=28 (44,40%)	P
Foco, no. (%)			
Respiratorio	15 (42,9)	11 (39,3)	0,489
Abdominal	8 (22,9)	15 (53,6)	0,012
Partes blandas	1 (2,9)	1 (3,6)	0,695
Urológico	10 (28,6)	1 (3,6)	0,009
Desconocido	1 (2,9)	0 (0)	0,556
Fracaso multiorgánico, no. (%)	0 (0)	11 (39,3)	<0,001
Exitus, no. (%)	12 (34,3)	16 (57,1)	0,059
Ictericia, no. (%)	0 (0)	12 (42,9)	<0,001
Coagulopatía, no. (%)	9 (25,7)	14 (50)	0,042
Encefalopatía, no. (%)	11 (31,4)	12 (42,9)	0,312
Lesión renal aguda, no. (%)	25 (71,4)	18 (64,3)	0,369
Terapia de reemplazo renal, no. (%)	8 (22,9)	11 (39,3)	0,128
Plaquetopenia severa, no. (%)	2 (5,7)	7 (25)	0,035
SDRA, no. (%)	8 (22,9)	10 (35,7)	0,200
Disfunción miocárdica, no. (%)	11 (31,4)	11 (39,3)	0,350

¹Mediana Rango intercuartílico).

3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD GLOBAL DE ICG-PDR EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.

Nuestro estudio demuestra que hay diferencias significativas en las determinaciones de ICG-PDR entre los pacientes con shock séptico que viven y los que fallecen. Respecto al momento de la seriación, podíamos predecir mortalidad tanto de forma precoz, a las 24 horas, como a las 48 horas ($p < 0,001$). La velocidad de aclaramiento fue menor en los pacientes que fueron exitus respecto de los que sobrevivieron (Ver tabla 6).

Tabla 6. Comparación de las determinaciones de ICG-PDR a las 24 y 48 horas de ingreso en pacientes con shock séptico.					
		24 h	p	48 h	P
ICG-PDR¹ (%/min)	Supervivientes	15,9 (11,4-28,0)	<0,001²	20,8 (18,0-27,0)	<0,001³
	Fallecidos	10,5 (5,7-13,0)		10,5 (3,9-13,6)	

¹Mediana (Rango intercuartílico).
²Prueba T para muestras independientes.
³Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Con el objetivo de estudiar la validez de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina como predictor de mortalidad y establecer un rango de puntuación óptimo, se estudiaron mediante análisis de conglomerados las determinaciones de ICG-PDR a las 24 y 48 horas del ingreso por shock séptico. Comprobamos que la medida de silueta de la cohesión y separación para los clústeres analizados (fallecidos y supervivientes) fue satisfactoria (0,6003), tal como se representa en la figura 12.

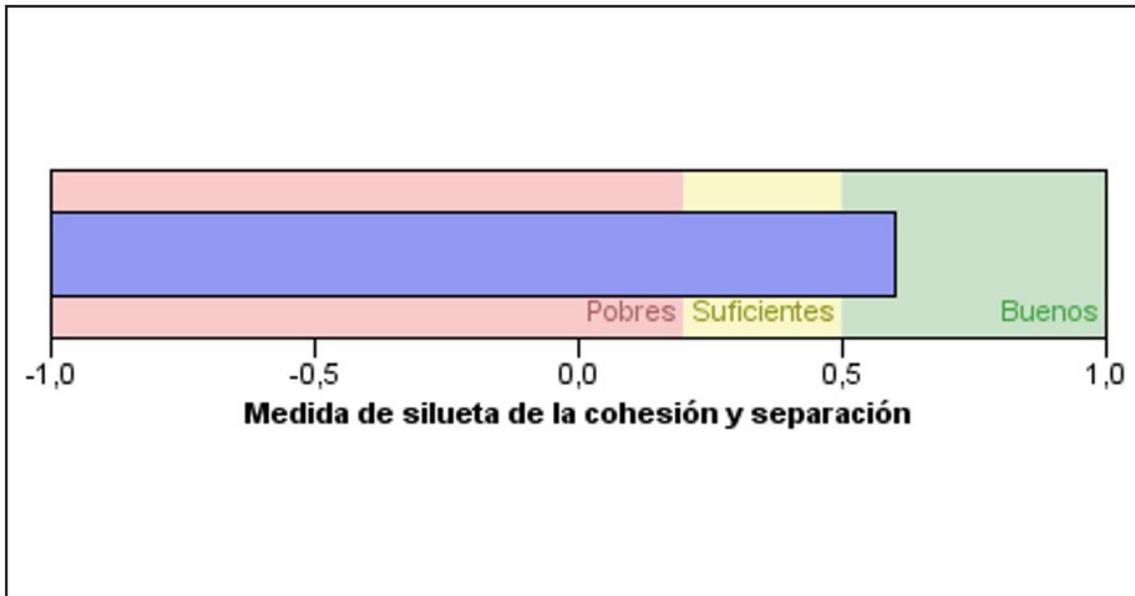


Figura 12. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para ICG-PDR a las 24 y 48 horas en supervivientes y fallecidos.

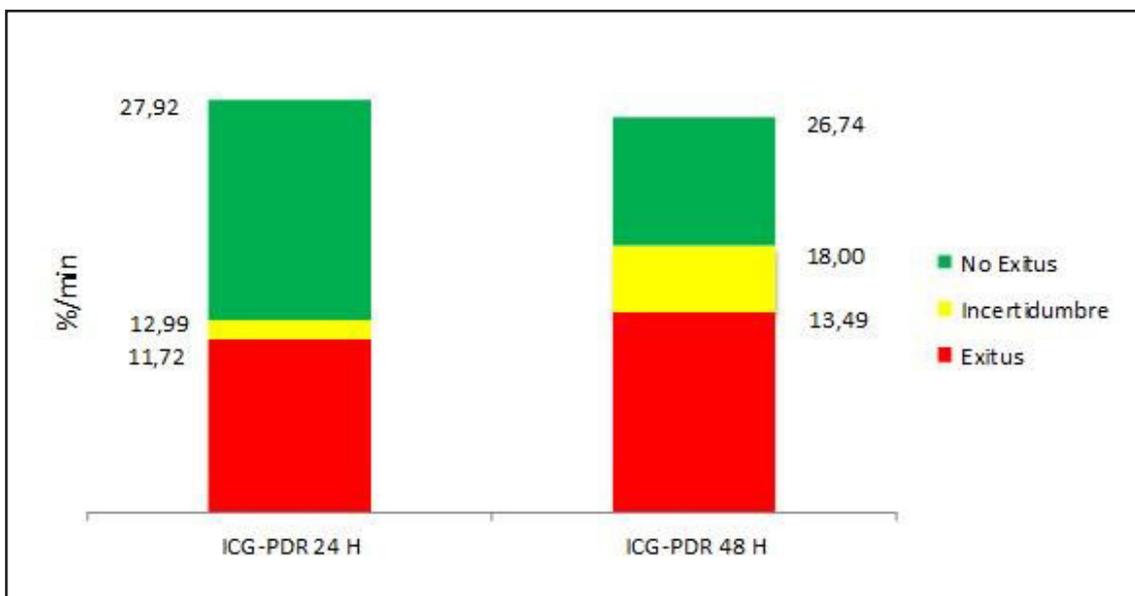


Figura 13. Rangos de puntuación del aclaramiento de verde de indocianina (%/min) según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en pacientes con shock séptico.

Nuestra propuesta de puntuación de ICG-PDR para la predicción pronóstica en la muestra de pacientes con shock séptico es: ICG-PDR<11,72%/min para exitus, ICG-PDR>18 %/min para supervivencia y el intervalo entre 11,7 y 18%/min de incertidumbre. En la figura 13 se representan los rangos de puntuación óptimos a las 24 y 48 horas.

4. COMPORTAMIENTO DE ICG-PDR RESPECTO A OTROS PARÁMETROS EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO EN FUNCIÓN DEL PRONÓSTICO.

En todos los pacientes ingresados se obtuvieron determinaciones diarias de varios parámetros clínicos y de laboratorio y se observó su comportamiento en relación con la muerte o a la supervivencia. Se analizó la mediana de estos valores al ingreso, 24 y 48 horas, según se representa en la tabla 7.

Se observan diferencias entre las cifras de gasto urinario, urea e INR en los pacientes que fueron exitus frente a los que sobrevivieron desde el ingreso hasta las 48 horas ($p<0,05$). También identificamos un incremento progresivo de la necesidad de aminas (noradrenalina) ($p=0,001$), niveles séricos de lactato ($p<0,001$) y de creatinina a las 24 y 48 horas ($p<0,05$). PAM, bilirrubina y LDH presentaron diferencias entre vivos y exitus sólo en una de las tres determinaciones, concretamente a las 48 horas.

En el apartado anterior, el análisis mostró que existen diferencias estadísticamente significativas en la determinación de ICG-PDR entre los pacientes que murieron y sobrevivieron (Tabla 6). Respecto al momento de la medición de las muestras (24 y 48 horas), ambas determinaciones podrían predecir la muerte de los pacientes. Esta observación se cumple también con las dosis de aminas, el lactato y la creatinina séricos, tal y como refleja la tabla 7.

Tabla 7. Evolución temporal de diferentes variables clínicas durante las primeras 48 horas de ingreso en supervivientes y fallecidos.							
		Al ingreso	p	24h	p	48h	p
PAM (mmHg)	Supervivientes	60,0 (46,7-74,0)	0,347 ²	86,1 (78,8-93,3)	0,208 ²	93,0 (87,3-103,9)	0,001 ¹
	Fallecidos	64,2 (59,2-77,4)		83,3 (71,7-92,5)		83,5 (72,3-93,5)	
Dosis de NA (mcg/kg/min)	Supervivientes	0,7 (0,4-1,4)	0,923 ²	0,3 (0,2-0,7)	<0,001 ²	0,2 (0,1-0,5)	<0,001 ²
	Fallecidos	0,7 (0,3-1,9)		1,5 (0,6-2,5)		1,5 (0,4-3,2)	
Lactato (mmol/L)	Supervivientes	2,3 (1,1-3,7)	0,094 ²	1,6 (0,9-2,6)	0,013 ²	1,7 (0,9-2,1)	<0,001 ²
	Fallecidos	3,0 (2,1-4,3)		2,4 (1,7-4,5)		3,6 (2,1-7,7)	
Temperatura (°C)	Supervivientes	36,9 (35,6-39,0)	0,901 ²	36,9 (35,9-38,8)	0,633 ²	36,7 (36,0-38,8)	0,688 ²
	Fallecidos	37,9 (36,0-38,5)		37,7 (36,1-38,5)		37,4 (36,2-38,1)	
Creatinina (mg/dL)	Supervivientes	1,3 (1,0-1,9)	0,068 ²	1,3 (0,7-1,9)	0,006 ²	0,9 (0,7-1,6)	<0,001 ²
	Fallecidos	1,9 (1,1-2,9)		2,2 (1,5-3,0)		2,4 (1,4-4,1)	

Tabla 7. Evolución temporal de diferentes variables clínicas durante las primeras 48 horas de ingreso en supervivientes y fallecidos.							
		Al ingreso	p	24h	p	48h	p
Urea (mg/dL)	Supervivientes	48,0 (32,0-68,0)	0,014 ²	51,0 (32,0-77,0)	<0,001 ²	49,0 (38,0-66,0)	<0,001 ¹
	Fallecidos	88,5 (52,8-123,0)		91,0 (68,3-164,5)		111,0 (53,5-157,3)	
GU (mL/kg/h)	Supervivientes	0,6 (0,4-0,9)	0,048 ²	0,9 (0,5-1,3)	0,001 ²	0,7 (0,6-1,1)	0,002 ²
	Fallecidos	0,4 (0-0,8)		0,5 (0,1-0,7)		0,5 (0-0,7)	
Bilirrubina total (mg/dL)	Supervivientes	0,9 (0,4-2,3)	0,613 ²	0,7 (0,4-1,7)	0,105 ²	0,7 (0,3-1,3)	0,036 ²
	Fallecidos	1 (0,5-1,9)		1,2 (0,6-2,6)		1,3 (0,7-2,3)	
LDH (UI/L)	Supervivientes	300,0 (229,0-453,0)	0,245 ²	320,0 (186,0-447,0)	0,065 ²	227,0 (195,0-490,0)	0,004 ²
	Fallecidos	360,5 (217,3-679,3)		350,0 (253,0-1635,0)		389,5 (290,0-1765,3)	
Glucosa (mg/dL)	Supervivientes	145,0 (124,0-208,0)	0,633 ²	152,0 (129,0-186,0)	0,010 ²	142 (108-180)	0,268 ²
	Fallecidos	146,0 (122,5-210,0)		181,0 (150,3-263,0)		176,5 (102,5-205,3)	
INR	Supervivientes	1,2 (1,1-1,2)	<0,001 ²	1,2 (1,1-1,3)	<0,001 ²	1,1 (1,1-1,2)	<0,001 ²
	Fallecidos	1,4 (1,2-1,6)		1,5 (1,3-1,8)		1,5 (1,3-1,8)	
Procalcitonina (ng/mL)	Supervivientes	2,8 (0,5-7,3)	0,989 ²	5,6 (1,3-11,0)	0,798 ²	3,5 (0,9-8,1)	0,132 ²
	Fallecidos	1,7 (0,6-6,9)		4,6 (0,9-15,9)		7,0 (1,8-21,9)	

Valores expresados en mediana (Rango intercuartílico).
¹Prueba T para muestras independientes.
²Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Tras realizar el análisis multivariante (Tablas 6 y 7) para determinar la capacidad predictora del ICG-PDR y otros datos clínicos, se llevó a cabo el estudio de la variabilidad en el tiempo de distintos parámetros para determinar su comportamiento intragrupo, tanto en los supervivientes como en los fallecidos (Tablas 8 y 9).

Según se describe en la tabla 8, se observó que ICG-PDR en el grupo de pacientes que sobreviven tiene evolución temporal estadísticamente significativa mientras que en el grupo de fallecidos el valor de ICG-PDR permanece constante durante las 48 horas. Tomando como referencia las medianas de la tabla 6, los pacientes con mal pronóstico (fallecidos) presentarían valores similares desde el ingreso 10,5 (5,7-13,0) y 10,5 (3,9-13,6) %/min a las 24 y 48 horas respectivamente, por tanto, con escasa variabilidad en la seriación (Figura 14).

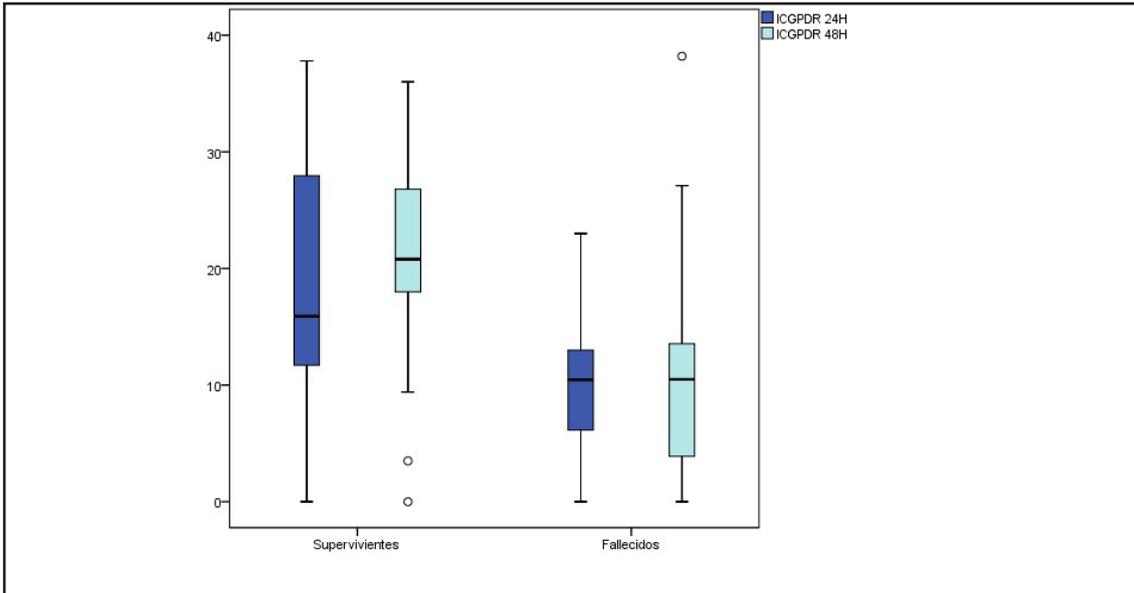


Figura 14. Diagrama de cajas de la evolución de ICG-PDR (%/min) en los grupos de supervivientes y fallecidos con shock séptico.

Tabla 8. Estudio de la variabilidad en el tiempo de ICG-PDR en pacientes con shock séptico (24 horas- 48 horas).		
	Supervivientes	Fallecidos
Intervalos de tiempo	24-48h	24-48h
ICG-PDR (%/min)	0,020¹	0,217 ¹
¹ Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas. El valor significativo se marca en negrita.		

Obtuvimos que las siguientes variables (Tabla 9) presentan similar comportamiento a ICG-PDR entre fallecidos (estadísticamente no significativo) y supervivientes (estadísticamente significativo): dosis de noradrenalina, gasto urinario, AST, GGT, INR, creatinquinasa y lactato séricos.

Tabla 9. Estudio de la variabilidad en el tiempo de distintos parámetros clínicos en pacientes con shock séptico (ingreso-24 horas 48 horas).			
		Supervivientes	Fallecidos
Variables	Intervalos de tiempo	Ingreso 24-48h	Ingreso 24-48h
		SOFA	<0,001 ¹
Temperatura (°C)	0,972 ¹	0,825 ¹	
PAM (mmHg)	<0,001 ¹	0,002¹	
Dosis noradrenalina (mcg/kg/min)	<0,001 ¹	0,264 ¹	
Plaquetas	0,001¹	<0,001 ¹	
Creatinina (mg/dL)	0,025¹	0,001¹	
Urea (mg/dL)	0,680 ¹	0,012¹	
GU (mL/kg/h)	0,043¹	0,588 ¹	
LDH	0,917 ¹	0,082 ¹	
AST	0,032¹	0,565 ¹	
ALT	0,049¹	0,007¹	
GGT	0,020¹	0,965 ¹	
FA	0,103 ¹	0,254 ¹	
Bilirrubina	0,474 ¹	0,109 ¹	
INR	0,643 ¹	0,708 ¹	
Creatinkinasa	0,012¹	0,365 ¹	
Troponinas	0,239 ¹	0,368 ¹	
Procalcitonina	0,407 ¹	0,010¹	
Lactato	0,021¹	0,095 ¹	
Glucosa	0,581 ¹	0,001¹	

¹Análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para muestras relacionadas;
²Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas.
Los valores significativos se marcan en negrita.

Véase la diferencia entre los parámetros anteriores y la variabilidad de la escala SOFA intragrupo tanto en supervivientes como en fallecidos, donde esta variabilidad de la puntuación es estadísticamente significativa en ambos grupos. Se produce en el grupo de supervivientes un descenso en la puntuación SOFA, y en el grupo de fallecidos esta puntuación va aumentando desde el ingreso a las 48 horas. Esto demuestra la amplia variabilidad en las puntuaciones de SOFA.

5. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD DE ICG-PDR EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA ESTABLECIDA. COMPARACIÓN CON OTROS MARCADORES.

Se estratificaron a los pacientes que desarrollaron disfunción hepática asociada al shock séptico en dos grupos: los que sobreviven durante el ingreso y los que fallecen.

La mediana de edad de los pacientes con daño hepático que fallecieron fue de 66,5 (55,3-69,8) y los que sobreviven 60,5 (55,0-67,3) años ($p=0,423$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo entre fallecidos y supervivientes en los pacientes con daño hepático ($p=0,521$).

Respecto a los parámetros hepáticos, el análisis mostró que la mediana de cifras de ICG-PDR entre los supervivientes fue mayor, con un ascenso marcado en el aclaramiento plasmático en la segunda determinación, a diferencia de los pacientes que fallecieron, los cuales presentaron una cifra de ICG-PDR con tendencia a mantenerse disminuida a lo largo del seguimiento ($p<0,001$) (Tabla 10 y figura 15). De manera inversa se observa en la seriación de INR en fallecidos, donde estos valores aumentan ($p<0,001$) (Figura 16). Los niveles de lactato sérico aumentan en fallecidos respecto a supervivientes de forma significativa a las 48 horas ($p<0,001$), mientras que al ingreso y a las 24 horas p-valor es superior a 0,05 (Figura 17). En cuanto al resto de los parámetros de función hepática, identificamos que no existían diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de bilirrubina (Figura 18), ALT, AST, FA, GGT y LDH entre pacientes con disfunción hepática que sobreviven y los que mueren (Tabla 11).

Tabla 10. Evolución temporal de ICG-PDR en fallecidos y supervivientes durante las primeras 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes que desarrollan disfunción hepática asociada a shock séptico.					
		24h	p	48h	p
ICG-PDR (%/min)	Supervivientes	14,7 (11,6-29,6)	<0,001 ¹	21,5 (17,3-27,6)	<0,001 ¹
	Fallecidos	9,2 (4,2-12,9)		7,1 (0,6-11,0)	
Valores expresados en mediana (Rango intercuartílico). ¹ Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.					

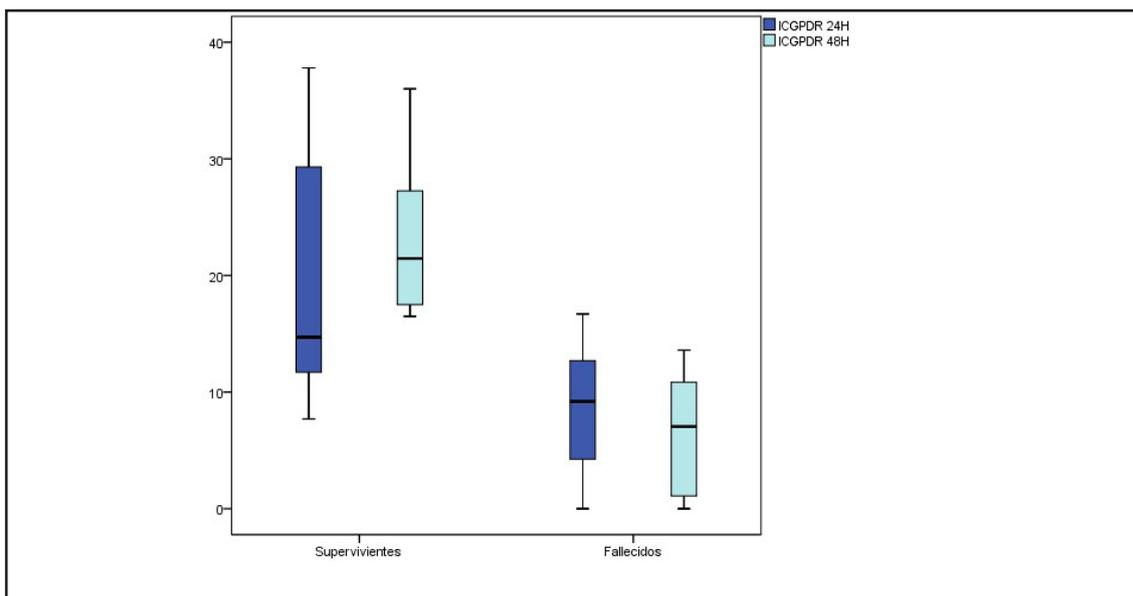


Figura 15. Diagrama de cajas de la evolución de ICG-PDR (%/min) en los grupos de supervivientes y fallecidos que presentaron disfunción hepática asociada a shock séptico.

Tabla 11. Evolución temporal de distintos parámetros clínicos en fallecidos y supervivientes durante las primeras 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes que desarrollan disfunción hepática asociada a shock séptico.							
		Al ingreso	p	24h	p	48h	p
Bilirrubina total (mg/dL)	Supervivientes	2,7 (0,7-3,5)	0,698 ²	3,2 (0,6-4,6)	0,909 ²	2,6 (0,7-5,0)	0,664 ²
	Fallecidos	1,6 (1,0-3,0)		2,2 (1,2-3,9)		2,2 (1,4-4,4)	
AST (UI/L)	Supervivientes	84,5 (48,3-774,8)	0,478 ²	84,0 (45,3-1096,3)	0,189 ²	105,0 (57,8-833,5)	0,159 ²
	Fallecidos	198,5 (61,0-2003,0)		1374,5 (68,8-3112,0)		890,0 (79,8-2896,8)	
ALT (UI/L)	Supervivientes	50,0 (40,0-461,0)	0,873 ²	66,5 (37,0-717,8)	0,241 ²	139,0 (55,0-625,0)	0,302 ²
	Fallecidos	171,7 (25,4-677,5)		729,0 (47,0-1321,0)		605,0 (42,0-1967,0)	
GGT (UI/L)	Supervivientes	200,0 (66,8-343,8)	0,671 ¹	192,0 (85,5-453,8)	0,541 ¹	195,0 (85,3-336,0)	2,537 ²
	Fallecidos	201,0 (85,5-320,8)		183,5 (86,3-336,0)		146,5 (76,8-239,0)	
FA (UI/L)	Supervivientes	410,0 (102,3-515,0)	0,599 ²	435,5 (115,5-646,8)	0,732 ²	383,0 (134,8-584,8)	0,837 ²
	Fallecidos	165,0 (104,8-430,0)		150,0 (115,8-538,0)		168,0 (121,8-602,0)	
LDH (UI/L)	Supervivientes	330,5 (300,0-454,5)	0,397 ²	425,5 (332,5-1.167,3)	0,174 ²	509,5 (228,5-702,5)	0,110 ²
	Fallecidos	521,0 (255,3-1.808,8)		1.263,5 (299,8-2.999,0)		1.366,5 (323,5-3.073,0)	
INR	Supervivientes	1,1 (1,1-1,2)	0,005 ²	1,2 (1,1-1,3)	<0,001 ¹	1,1 (1,1-1,4)	<0,001 ¹
	Fallecidos	1,4 (1,2-1,7)		1,6 (1,4-1,9)		1,6 (1,4-2,0)	

Tabla 11. Evolución temporal de distintos parámetros clínicos en fallecidos y supervivientes durante las primeras 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes que desarrollan disfunción hepática asociada a shock séptico.							
		Al ingreso	p	24h	p	48h	p
Lactato (mmol/L)	Supervivientes	2,0 (0,8-3,9)	0,189 ²	1,5 (0,6-2,6)	0,053 ²	1,8 (1,1-2,1)	<0,001 ¹
	Fallecidos	3,0 (2,1-3,9)		2,1 (1,7-5,6)		5,0 (3,5-8,7)	

Valores expresados en mediana (Rango intercuartílico).
¹Prueba T para muestras independientes.
²Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

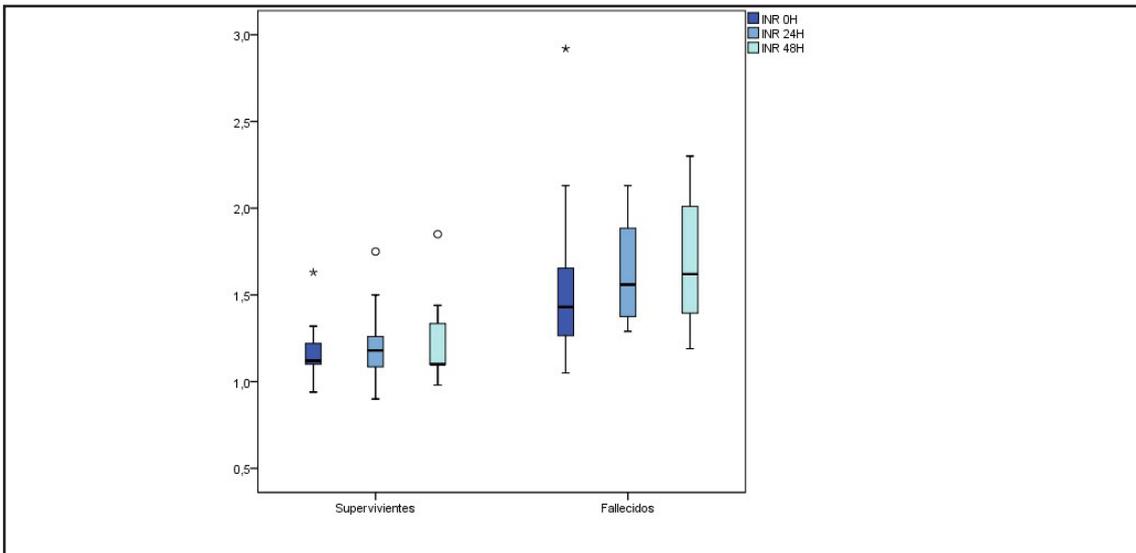


Figura 16. Diagrama de cajas de la evolución de INR en los grupos de supervivientes y fallecidos que presentaron disfunción hepática asociada a shock séptico.

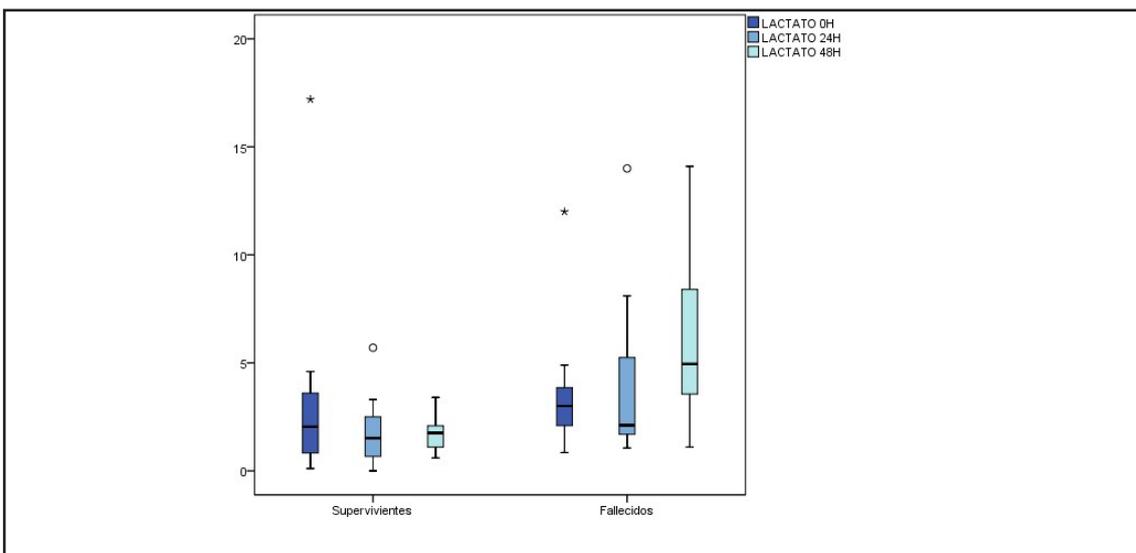


Figura 17. Diagrama de cajas de la evolución del lactato (mmol/L) en los grupos de supervivientes y fallecidos que presentaron disfunción hepática asociada a shock séptico.

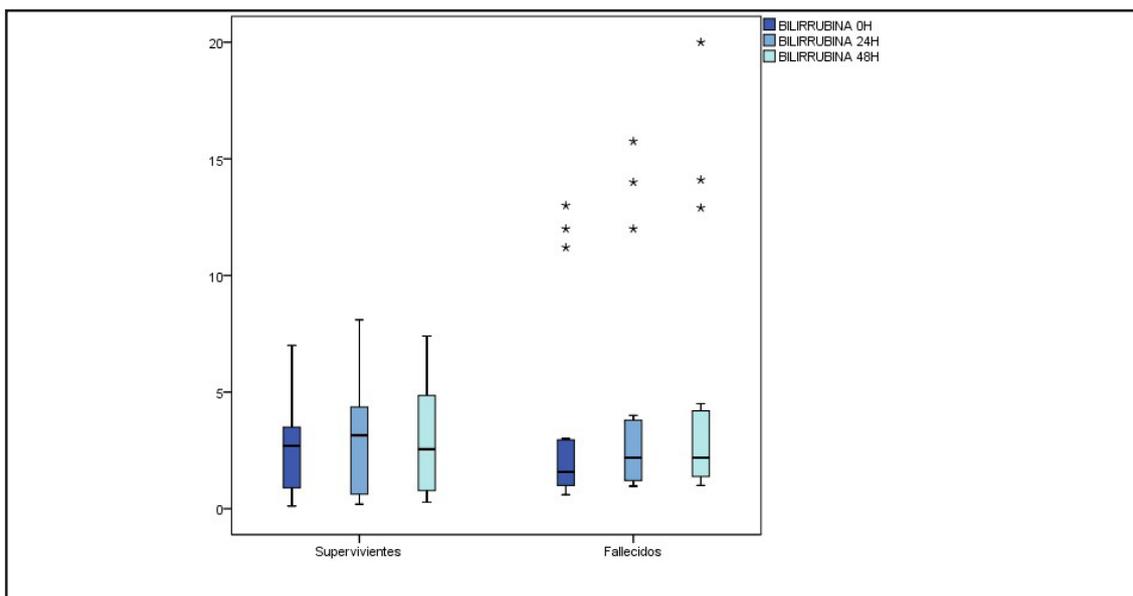


Figura 18. Diagrama de cajas de la evolución de la bilirrubina sérica (mg/dL) en los grupos de supervivientes y fallecidos que presentaron disfunción hepática asociada a shock séptico.

Con el objetivo de estudiar la validez de ICG-PDR como predictor de mortalidad y establecer un rango de puntuación óptimo en pacientes con disfunción hepática asociado a shock séptico, se estudiaron mediante análisis de conglomerados las determinaciones de ICG-PDR a las 24 y 48 horas del ingreso en este subgrupo de enfermos. Comprobamos que la medida de silueta de la cohesión y separación para los clústeres analizados (fallecidos y supervivientes) fue satisfactoria (0,7001), tal como se representa en la figura 19.

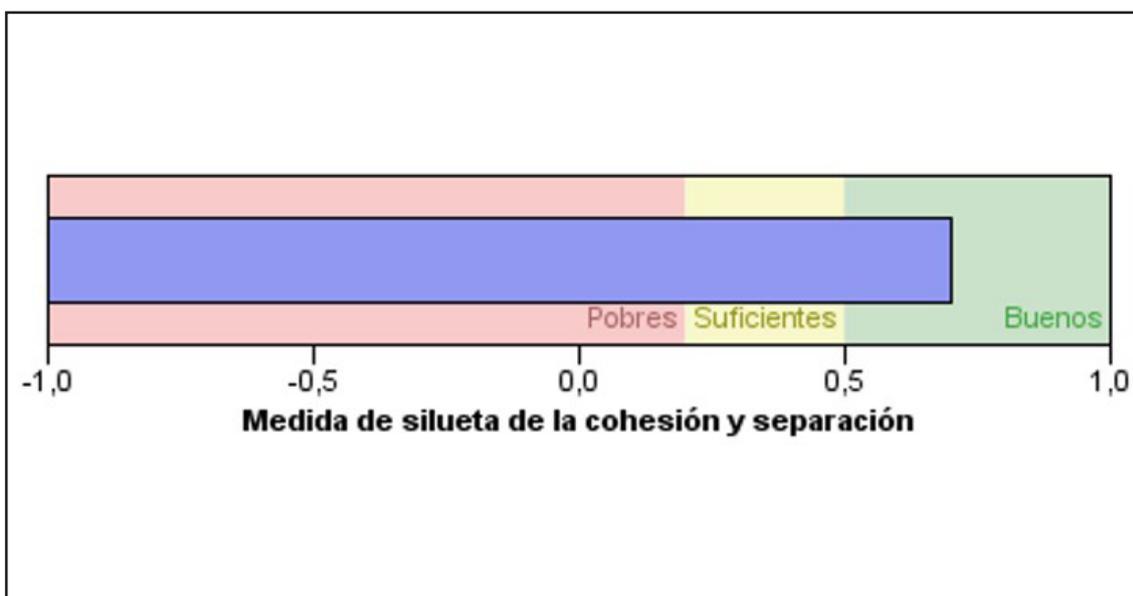


Figura 19. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para ICG-PDR a las 24 y 48 horas en supervivientes y fallecidos en el grupo que desarrolla disfunción hepática.

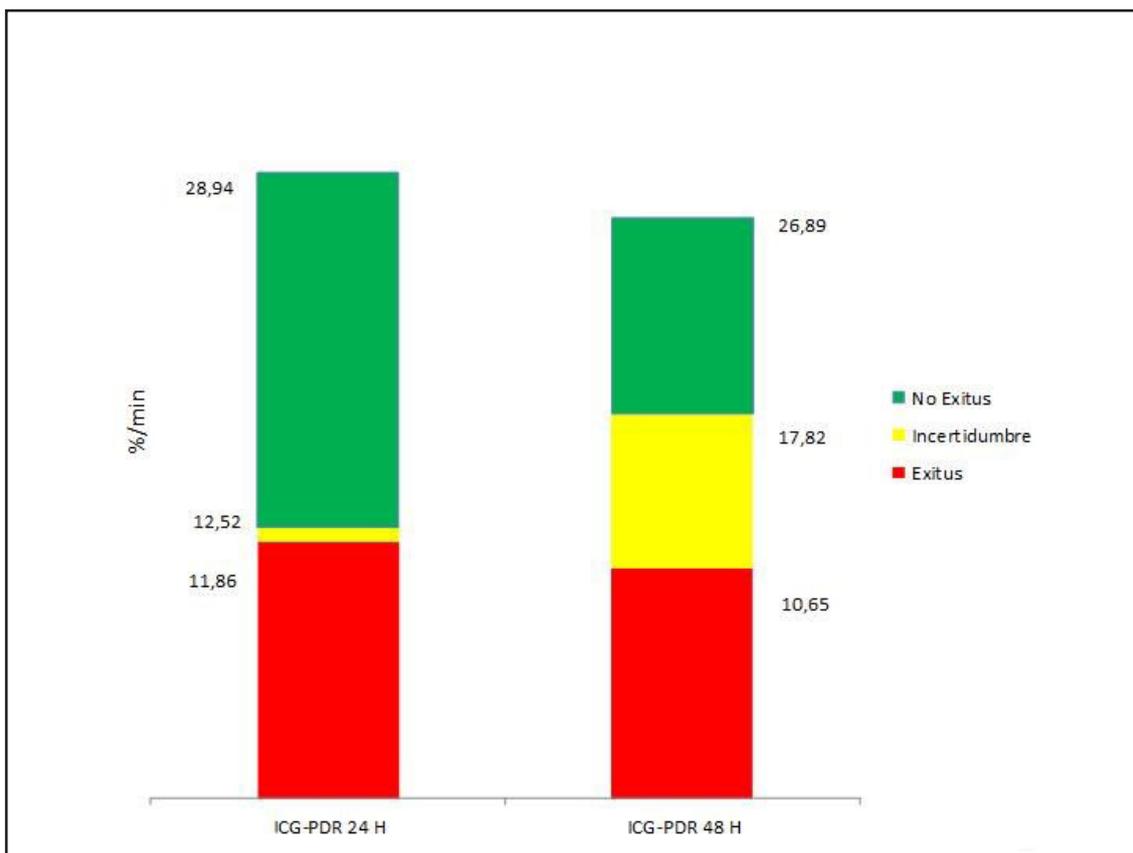


Figura 20. Rangos de puntuación (%/min) del aclaramiento de verde de indocianina según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico.

Nuestra propuesta de puntuación de ICG-PDR para la predicción pronóstica en la muestra de pacientes con disfunción hepática establecida asociada a shock séptico es: ICG-PDR < 10,65%/min para exitus, ICG-PDR > 17,82%/min para supervivencia. En la figura 20 se representan los rangos de puntuación óptimos a las 24 y 48 horas.

Se estudiaron también mediante análisis de conglomerados los valores de los otros marcadores predictivos de mortalidad en nuestra muestra, concretamente los marcadores hepáticos INR y lactato. La medida de silueta de la cohesión y separación para los clústeres analizados (fallecidos y supervivientes) para el marcador estático de síntesis hepática INR fue 0,5800 y para el lactato 0,6167; ambas satisfactorias, aunque peores que para ICG-PDR (0,7001) (figuras 21 y 23). En las figuras 22 y 24 se representan los rangos óptimos de predicción de supervivencia y muerte de INR y lactato para esta muestra.

Con los resultados obtenidos anteriormente, podemos decir que las variables, ICG-PDR, INR y lactato son buenos predictores de mortalidad según las puntuaciones obtenidas.

Cabe destacar que la zona de incertidumbre a las 24 horas de la variable ICG-PDR tiene un rango pequeño, por lo que serán pocos los pacientes que no puedan clasificarse entre supervivientes y fallecidos.

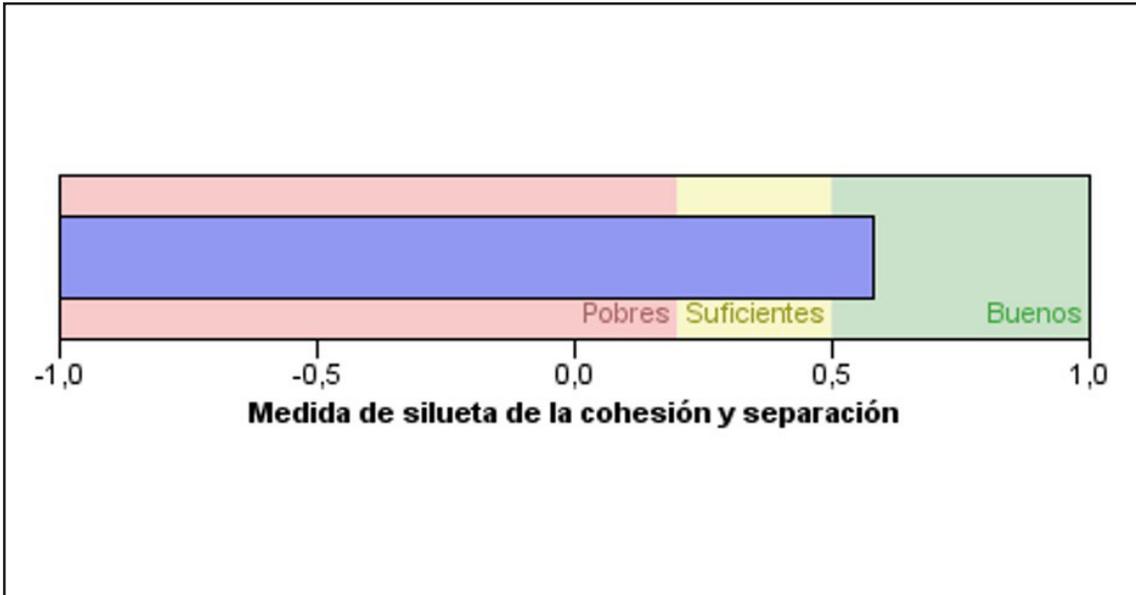


Figura 21. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para INR a las 24 y 48 horas en supervivientes y fallecidos en el grupo que desarrolla disfunción hepática.

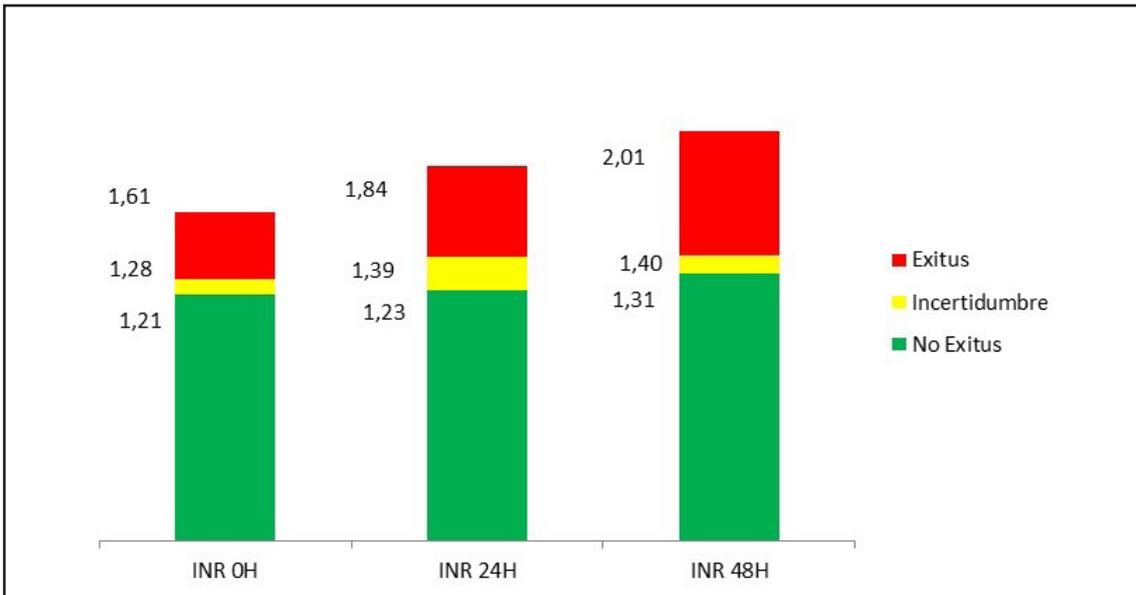


Figura 22. Rangos de puntuación del INR según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico.

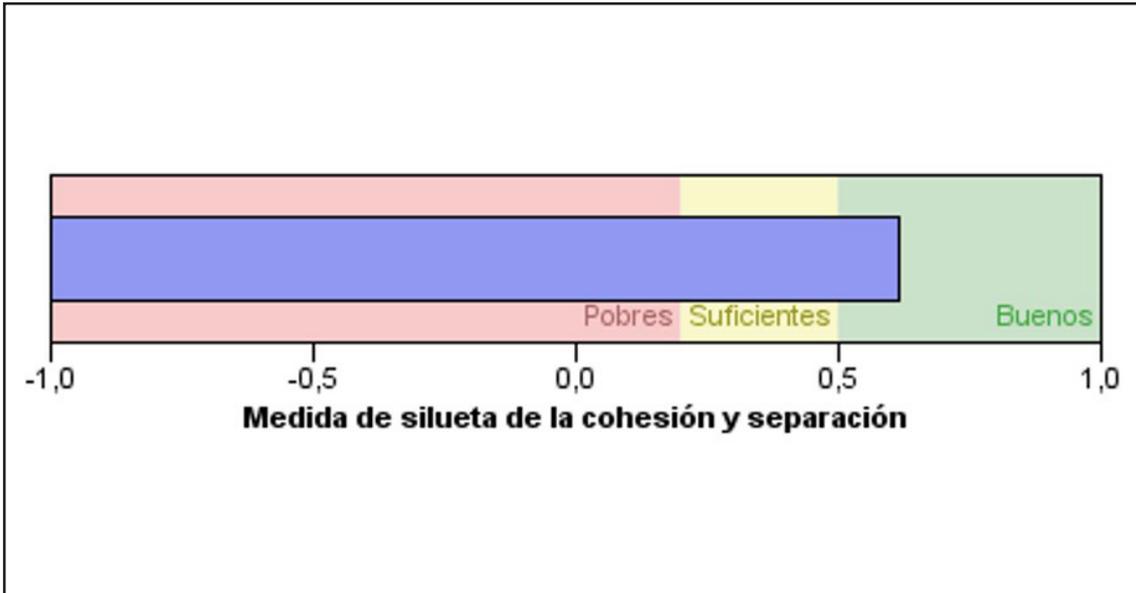


Figura 23. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para lactato a las 24 y 48 horas en supervivientes y fallecidos en el grupo que desarrolla disfunción hepática.

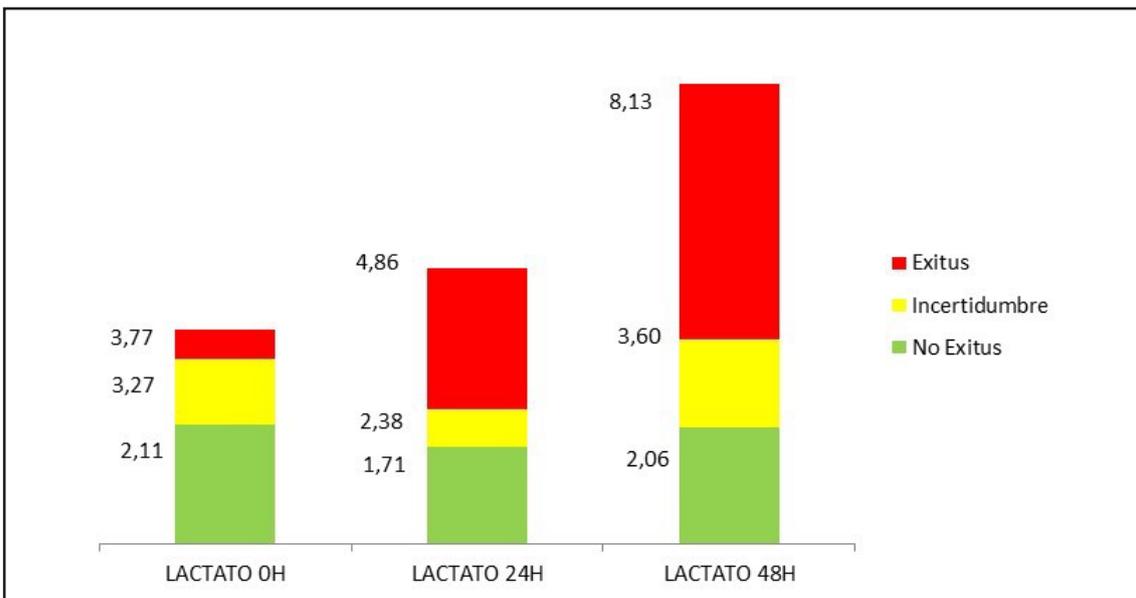


Figura 24. Rangos de puntuación del lactato (mmol/L) según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en el grupo de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico.

Tabla 12. Estudio de la variabilidad en el tiempo de ICG-PDR en pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico (24-48 horas).		
	Pacientes con disfunción hepática que sobreviven	Pacientes con disfunción hepática que fallecen
Intervalos de tiempo	24-48h	24-48h
ICG-PDR	0,213 ²	0,031²

Tabla 13. Estudio de la variabilidad en el tiempo de distintos parámetros clínicos en pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico (ingreso-24 horas-48 horas).		
	Pacientes con disfunción hepática que sobreviven	Pacientes con disfunción hepática que fallecen
Variables	Ingreso-24-48h	Ingreso-24-48h
LDH	0,7791	0,035¹
AST	0,7791	0,305 ¹
ALT	0,1741	0,029¹
GGT	0,5191	0,305 ¹
FA	0,3071	0,247 ¹
Bilirrubina	0,5871	0,038¹
INR	0,6951	0,709 ¹
Lactato	0,2971	0,029¹

¹Análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para muestras relacionadas.
²Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas. Los valores significativos se marcan en negrita.
Las celdas sin datos corresponden a valores de $p > 0,05$. ns: no significativo.

En las tablas 12 y 13 analizamos la variabilidad en los resultados de las mediciones de varios parámetros clínicos. Se observa que no existe ninguna variable que tenga una evolución estadísticamente significativa en los pacientes que tienen disfunción hepática y sobreviven. En cambio, en el grupo de fallecidos, ICG-PDR tiene un comportamiento similar con LDH, ALT, bilirrubina y lactato, que son las variables que presentan una evolución en el tiempo.

6. COMPARACIÓN DE ICG-PDR CON LOS SCORES PRONÓSTICOS SOFA Y APACHE II.

Todos los pacientes ingresados fueron evaluados con los scores pronósticos validados APACHE II a las 24 horas y SOFA al ingreso, a las 24 y 48 horas (Tabla 14).

Analizamos por separado la capacidad predictiva pronóstica en nuestra muestra de los scores clínicos SOFA y APACHE II y posteriormente los comparamos con ICG-PDR.

Tabla 14. Evolución temporal de SOFA y APACHE II durante las primeras 48 horas de ingreso en supervivientes y fallecidos.							
		Al ingreso	p	24h	p	48h	p
SOFA ¹	Supervivientes	7,0 (6,0-11,0)	0,164 ³	7,0 (6,0-9,0)	<0,001 ³	5,0 (5,0-8,0)	<0,001 ³
	Fallecidos	9,5 (7,0-11,0)		11,0 (8,3-12,8)		12,5 (11,0-20,8)	
APA-CHE II ¹	Supervivientes			19,0 (16,0-26,0)	<0,001 ²		
	Fallecidos			35,5 (31,0-41,8)			

¹Mediana (Rango intercuartílico).
²Prueba T para muestras independientes.
³Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes.

Valores elevados de SOFA a las 24 y 48 horas demostraron un aumento de la probabilidad de evolución a muerte de forma significativa con respecto a los valores en los que sobrevivieron; sin embargo, no fue así al ingreso (Figura 25) Por otra parte, valores elevados de APACHE II, en su única determinación a las 24h, se relacionaron con incremento de mortalidad frente a supervivientes ($p < 0,001$) (Figura 26).

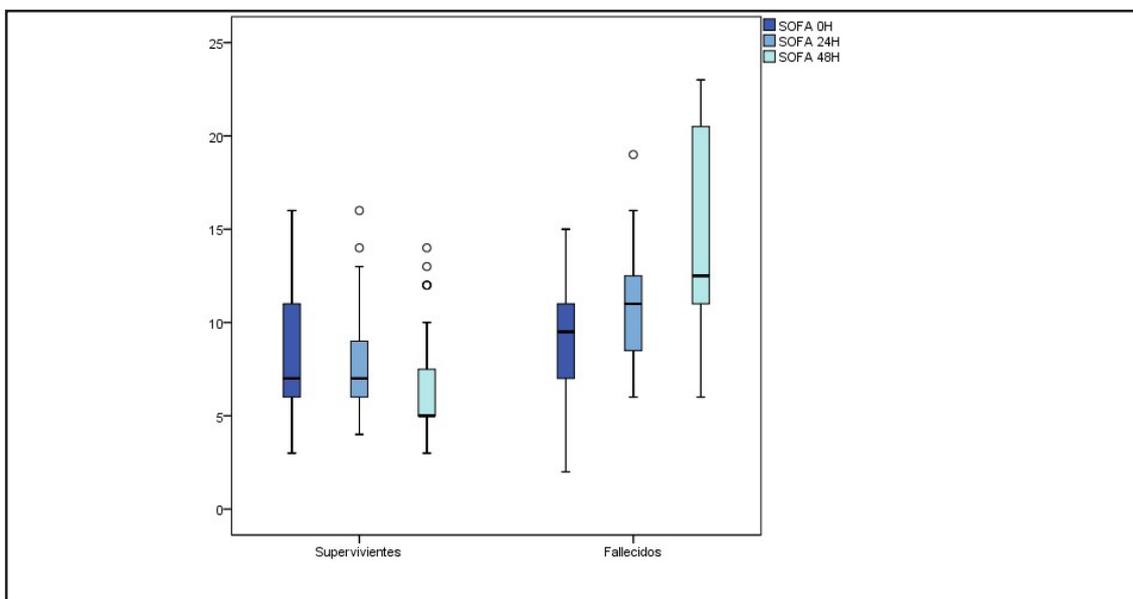


Figura 25. Diagrama de cajas de la evolución de SOFA en los grupos de supervivientes y fallecidos con shock séptico.

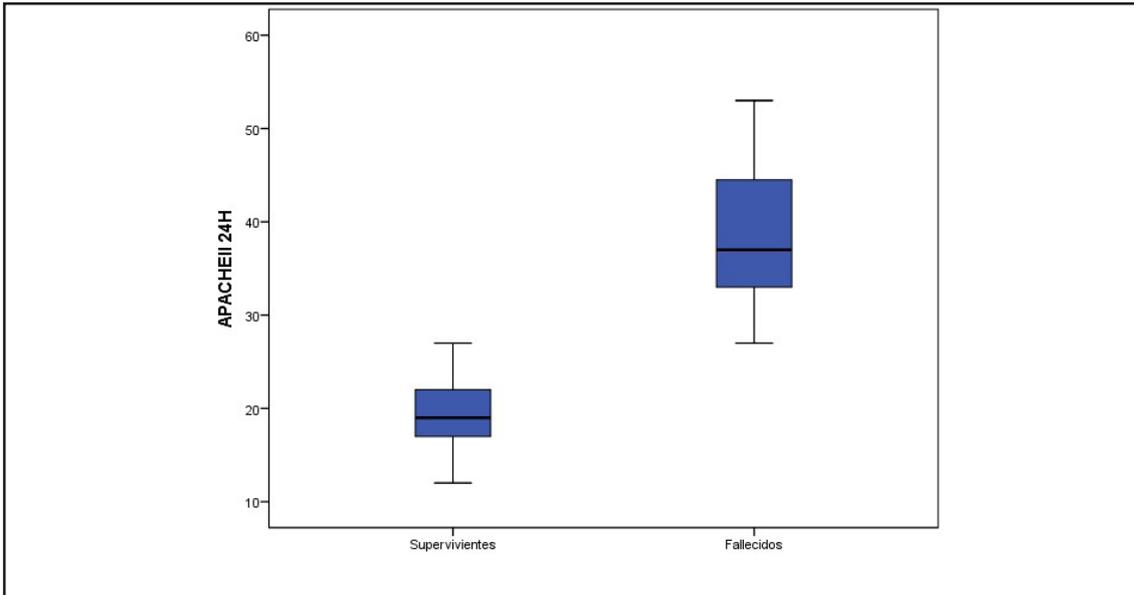


Figura 26. . Diagrama de cajas de la evolución de APACHE II en los grupos de supervivientes y fallecidos con shock séptico.

La figura 27 representa la medida de silueta de la cohesión y separación para los clústeres analizados en SOFA, la cual fue adecuada (0,5571), aunque peor respecto a ICG-PDR. Puntuaciones superiores a 11,02 predicen mortalidad mientras que inferiores a 7,00 puntos incrementan la probabilidad de supervivencia (Figura 28). Cabe destacar que no existen cifras predictivas de mortalidad satisfactorias en nuestra muestra en el momento de la determinación de SOFA al ingreso.

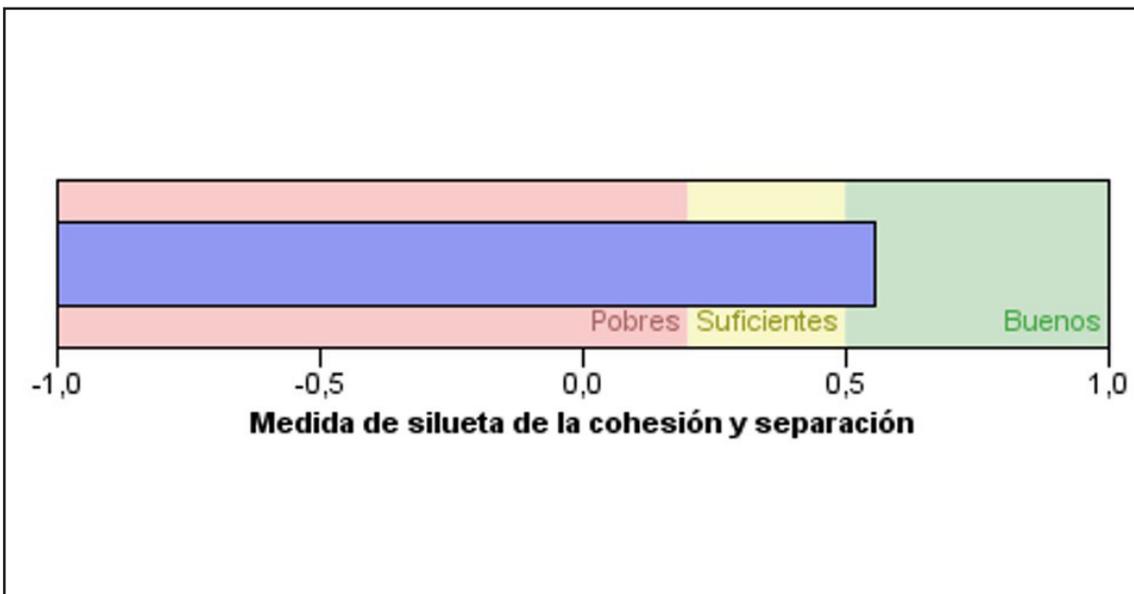


Figura 27. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para SOFA al ingreso, a las 24 y 48 horas en supervivientes y fallecidos.

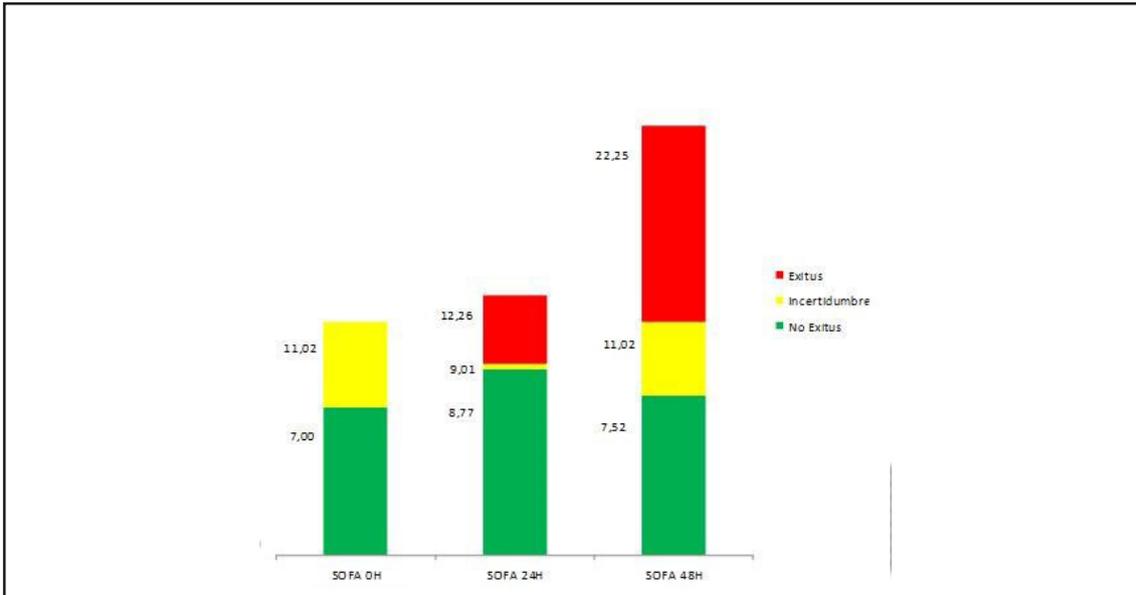


Figura 28. Rangos de puntuación de la escala SOFA según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en pacientes con shock séptico.

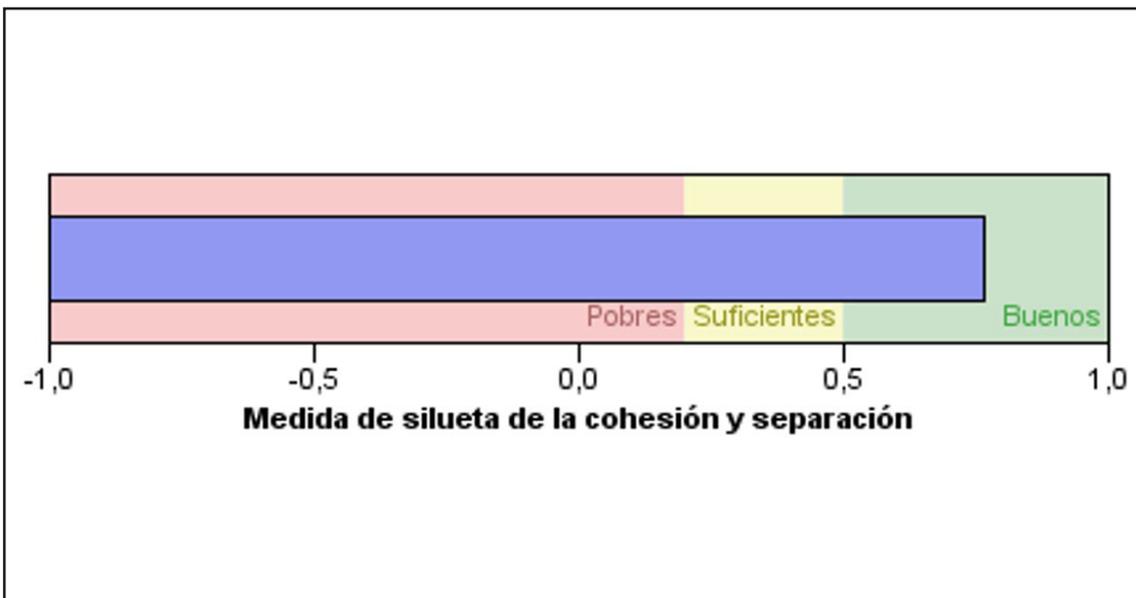


Figura 29. Calidad de clústeres estudiados en el análisis de conglomerados para APACHE II en supervivientes y fallecidos.

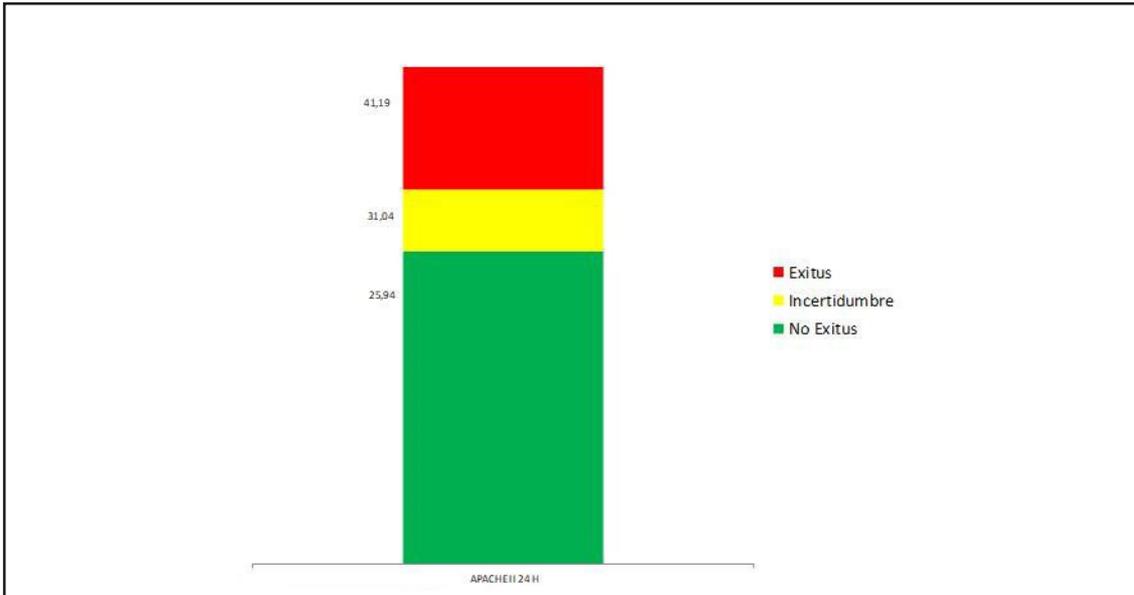


Figura 30. Rangos de puntuación de la escala APACHE II según mortalidad o supervivencia a las 24 y 48 horas de ingreso en pacientes con shock séptico.

La medida de silueta de la cohesión y separación para los clústeres analizados en APACHE II fue adecuada (0,7670). Valores superiores a 31,04 puntos predicen mortalidad (Figuras 29 y 30).

Mediante el estudio de las variables ICG-PDR, SOFA y APACHE II en el análisis de conglomerados, obtuvimos que todas ellas son buenos predictores de mortalidad, ya que tanto ICG-PDR, SOFA y APACHE II coinciden en obtener puntuaciones predictoras satisfactorias a las 24 horas del ingreso del paciente. Destaca que SOFA no tiene resultados concluyentes para la predicción de exitus en el momento del ingreso, lo que igualaría a ICG-PDR en tiempo (24 horas) con las otras dos variables copredictoras, SOFA y APACHE II.

1. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD GLOBAL DE ICG-PDR EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.
2. COMPORTAMIENTO DE ICG-PDR FRENTE A OTROS PARÁMETROS EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.
3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE ICG-PDR EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A SHOCK SÉPTICO FRENTE A OTROS MARCADORES.
4. COMPARACIÓN DE ICG-PDR CON LOS SCORES PRONÓSTICOS VALIDADOS SOFA Y APACHE II.
5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.
7. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.
8. RESUMEN.

Los pacientes en situación de shock séptico adquieren un estado de compromiso vital verdadero por lo que deben ser rápidamente reconocidos y tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Este trabajo analiza la relación entre la medición seriada de ICG-PDR en las primeras 48 horas de estancia en UCI de los pacientes con shock séptico y la mortalidad hospitalaria. Los resultados obtenidos muestran correlación entre el porcentaje de aclaramiento, su curso temporal y la mortalidad a corto plazo en el shock séptico, entendida como fallecimiento durante el periodo de estancia en UCI o en planta de hospitalización.

Tras analizar los valores de ICG-PDR obtenidos a las 24 y 48 horas de ingreso en UCI, podemos concluir que ambos valores resultan marcadores predictivos precoces de muerte en pacientes críticos con shock séptico. Nuestros resultados corroboran la tesis de estudios previos^{45,54,75,71,76}, que definen el ICG-PDR como una herramienta a pie de cama con valor predictivo de mortalidad en pacientes con shock séptico, hepatectomizados y en pacientes críticos con lesión hepática hipóxica y fallo hepático constatado^{45,73}. Además, este análisis reafirma la teoría de otros autores sobre que el ICG-PDR predice mortalidad de forma comparable a SOFA y APACHE II^{66,73}.

Por último, nuestro estudio aporta nuevas propuestas de rangos óptimos de medidas de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina que predicen mortalidad o supervivencia, teniendo en cuenta que, hasta ahora, existe mucha heterogeneidad entre estudios que proponen múltiples puntos de corte, no existiendo actualmente consenso sobre cifras ajustadas que nos orienten en la toma de decisiones de estos pacientes críticos.

1. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN DE MORTALIDAD GLOBAL DE ICG-PDR EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.

La seriación del aclaramiento plasmático de verde de indocianina ha demostrado ser una prueba dinámica de función hepática y además ha sido propuesto en numerosos trabajos como predictor pronóstico en pacientes críticos y con shock séptico^{54,71,75,76}. Los métodos invasivos y no invasivos para determinar ICG-PDR se correlacionan entre sí, siendo el método no invasivo LiMON una alternativa a pie de cama para la monitorización dinámica de la perfusión esplácnica y la función hepática⁶⁵.

Este trabajo propone el ICG-PDR obtenido con métodos no invasivos y de forma segura para establecer pronóstico en una cohorte de pacientes homogénea con diagnóstico de shock séptico. Aunque existen varios autores que analizan este parámetro, muchos se basan en muestras heterogéneas de pacientes críticos (postquirúrgicos, trasplante hepático, neurocríticos y enfermos críticos con pluriopatología)⁴⁵.

Si analizamos nuestros resultados frente a las publicaciones previas que centran su análisis exclusivamente en pacientes con shock séptico^{45,66,71,76}, se reafirma que la disminución del aclaramiento de verde en plasma medido de forma precoz predice mortalidad hospitalaria. A las 24 horas de ingreso, la mediana del valor de ICG-PDR en los pacientes que fallecieron fue de 10,5%/min (5,7-13,0) y en los que sobrevivieron fue de 15,9%/min (11,4-28,0), siendo esta diferencia significativa.

Kimura et al.⁷¹ (2001) estudió si ICG-PDR era un indicador precoz de lesión hepatocelular en shock séptico y también evaluó su valor predictivo, concluyendo que este marcador identifica lesión hepática de forma temprana y que la falta de reversión de la función hepática dentro de las primeras 24 a 120 horas se correlaciona con un mal pronóstico.

Inal, et al.⁶⁶ (2009) observó que ICG-PDR fue significativamente menor en los no supervivientes (n=18) frente a los supervivientes (n=22) ($12,1\% \pm 7,6\%/\text{min}$ vs $21,2\% \pm 10,1\%/\text{min}$). La mortalidad fue del 80% en los pacientes con una ICG-PDR inferior al 8%/min, y la supervivencia fue de aproximadamente el 89% en los pacientes con ICG-PDR superior al 24%/min. Según Kortgen, et al.⁷⁷(2009), ICG-PDR menor de 8%/min (AUC=0,81; p=0,006) predice mortalidad con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 70%.

Sakka, et al.⁷⁵ (2002) demostró en 336 pacientes críticos que pequeños cambios de ICG-PDR se relacionaban con un aumento de la mortalidad. Los valores más bajos recopilados en supervivientes fueron $16,7\% \pm 7,6\%/\text{min}$ y en exitus $8,0 \pm 6,7\%/\text{min}$. Los datos analizados de nuestro trabajo confirman que, en los pacientes que fallecen durante el ingreso, la primera determinación de ICG-PDR, obtenida en las primeras 24 horas, no presenta variabilidad con la siguiente realizada en el segundo día de ingreso. Estos resultados confirman que el ICG-PDR tiene valor para predecir mortalidad de forma precoz y permanece constante. Sin embargo, se objetiva que sí existe variabilidad interrango de medidas en el caso de ICG-PDR determinado en dos ocasiones en pacientes que sobreviven.

2. COMPORTAMIENTO DE ICG-PDR FRENTE A OTROS PARÁMETROS EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.

Cabe destacar que en nuestro estudio, la capacidad para predecir mortalidad de ICG-PDR a las 24 horas es superior a la presión arterial media (PAM). Trabajos como los de Mizushima⁷⁸ y Ruokonen⁷⁹ explicarían esta discordancia entre variables macrocirculatorias o sistémicas y perfusión esplácnica.

Las variables macrocirculatorias (presión arterial media, presión venosa central, índice cardiaco) se emplean habitualmente para dirigir la reanimación en pacientes con shock séptico con aminas vasoactivas y fluidoterapia. Sin embargo, estas mediciones no son suficientes para monitorizar la perfusión tisular regional, debido a la alteración de la homogeneidad en la distribución del flujo sanguíneo en la región hepatoesplácnica o gástrica o a nivel de la microcirculación⁸⁰.

La falta de uniformidad entre la restauración de la macro y la microcirculación se ha definido como ausencia de coherencia hemodinámica³³ en la reanimación de pacientes con shock séptico. Esta situación discordante ha demostrado ser un predictor de fracaso multiorgánico y mal pronóstico en este tipo de pacientes^{33,81,82}.

Pérez et al.⁸³ en su estudio sobre perfusión regional gástrica en pacientes sépticos, realiza una síntesis sobre el valor de las variables regionales en la monitorización hemodinámica y resalta el papel de

Mizushima, et al.⁷⁸, con su estudio sobre la perfusión hepática efectiva (PHE) y el gasto cardiaco (GC). En dicho estudio, la PHE, derivada del flujo esplácnico, se determinó con métodos no invasivos a pie de cama mediante densitometría de pulso para la medición de ICG-PDR. Se concluyó que PHE y GC se correlacionaban de forma estadísticamente significativa en los pacientes no sépticos, mientras que no se encontró relación en pacientes con shock séptico.

El estado hiperdinámico es la condición sistémica predominante en los pacientes con sepsis y fases precoces del shock séptico, caracterizado por un gasto cardiaco aumentado, un incremento de la extracción de oxígeno a nivel de los tejidos⁸⁴ y disminución de las resistencias vasculares periféricas.

A dichas alteraciones se añade la disminución de la perfusión regional como los que tienen lugar a nivel esplácnico, donde se produce un compromiso de la microcirculación y un incremento de la demanda de oxígeno tisular por un aumento de la actividad metabólica hepática explicada por la inflamación^{85,86}.

La discordancia entre la PAM y el ICG-PDR en nuestro estudio se explica por estudios previos como el de Ruokonen, et al.⁷⁹ donde se midieron los flujos sistémico y regional en 10 pacientes con shock séptico con patrón hiperdinámico mediante termodilución por catéter Swan-Ganz y técnica de aclaramiento de verde de indocianina en catéter de vena hepática derecha, respectivamente. Durante la resucitación se demostró que las variaciones en la perfusión regional no podían predecirse en función de los cambios macrocirculatorios, ya que la mayoría de los pacientes presentaba GC adecuado mientras que sólo la mitad normalizó la perfusión regional.

Los datos obtenidos en este estudio también concuerdan con trabajos más recientes como Poeze, et al.⁷⁶, en el cual, durante el periodo de reanimación en pacientes con shock séptico, las variables de perfusión esplácnica son mejores predictores de mortalidad que las variables macrocirculatorias. De igual forma, en un estudio realizado por Sakka, et al.⁸⁷, en pacientes con shock séptico que alcanzan estabilidad hemodinámica medida por variables macrocirculatorias como PAM, un incremento en el gasto cardiaco por sobrecarga de fluidos se relaciona con el descenso del soporte vasoactivo, pero no se relaciona necesariamente con un aumento del flujo regional esplácnico. También se ha demostrado que un descenso en la perfusión esplácnica por un incremento en la presión intraabdominal (PIA), se correlaciona con valores disminuidos de ICG-PDR, y se ha sugerido que este parámetro podría alterarse precozmente como efecto de la disminución del flujo regional esplácnico incluso cuando aún la PIA es normal⁸⁸.

Respecto a la restauración de la perfusión, el fracaso en la reanimación temprana, traducido en niveles de lactato elevados (>4mmol/L) al ingreso y en su medición seriada, se asocia con pronóstico adverso^{89,90}. En nuestro estudio, el lactato elevado al ingreso no demostró ser predictor pronóstico, aunque si observamos que estaba más elevado en los pacientes que fallecían a las 24 y 48 horas. En este contexto, cabe destacar que la reanimación inicial de shock séptico es guiada por lactato según las recomendaciones internacionales⁵, considerando que su cifra mejora rápidamente una vez la reanimación inicial está completada.

En cuanto al mejor momento de la determinación del valor de ICG-PDR, coincidimos con Inal, et al.⁶⁶ en iniciar la primera determinación a las 24 horas del inicio del shock séptico y de la reanimación y no al ingreso, dado que las variables macrocirculatorias guían el tratamiento de soporte. Además, en esta primera fase de shock existe una alteración del flujo sanguíneo capilar, lo cual puede comprometer las mediciones por densitometría de pulso, obteniendo por lo tanto, datos no fiables^{91,92}. Además, se ha demostrado que la velocidad de eliminación de verde de indocianina no se altera por la infusión de inotrópicos como la dobutamina pese al incremento consecuente del gasto cardiaco⁹³. Sin embargo, en este estudio se documentó variabilidad en la respuesta de los pacientes, si bien, tras una hora del cese del inotrópico, ICG-PDR vuelve a sus valores previos. Los datos anteriores justificarían postergar la determinación del aclaramiento plasmático de verde de indocianina una vez cumplidas 24 horas de ingreso y el inicio de una adecuada reanimación guiada por objetivos.

3. CAPACIDAD DE PREDICCIÓN PRONÓSTICA DE ICG-PDR EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN HEPÁTICA ASOCIADA A SHOCK SÉPTICO FRENTE A OTROS MARCADORES.

La disfunción hepática se produce en el 11% de los pacientes críticos y representa un predictor independiente de mortalidad⁹⁴.

Horvatits, et al.²⁶ sitúa el fallo hepático agudo primario con una prevalencia en pacientes críticos del 5,4% y tasa de mortalidad del 36-86%; desarrollo de HLI en 1-15% de los ingresos de UCI con una mortalidad de 23-53% y un 11-36% de prevalencia de daño colestásico agudo, con un 27-48% de fallecimientos.

Según una revisión de Seymour, et al.⁹⁵, se describen cuatro fenotipos de sepsis: fenotipo alfa (pacientes con dosis bajas de vasopresor) con una tasa de mortalidad del 5%; beta (enfermo pluripatológico con disfunción renal) con un 13% de mortalidad, gamma (pacientes que desarrollan disfunción pulmonar), 24% de mortalidad y el fenotipo delta, que engloba a pacientes con shock séptico y disfunción hepática siendo el grupo que acumula la mayor tasa de mortalidad, con más del 40% de muertes. En nuestro estudio, predomina el fenotipo delta.

El principal desencadenante clínico de la disfunción hepática, concretamente HLI, es la disfunción multiorgánica por shock (séptico) y fallo cardiaco y presenta como factores de riesgo de muerte la propia condición de choque circulatorio²⁴. Sin embargo, aún existe una necesidad importante de definir herramientas de mayor capacidad de estratificación pronóstica en HLI⁷³.

Los tests estáticos de laboratorio que informan sobre la reserva hepática se basan fundamentalmente en las enzimas hepáticas, bilirrubinemia y el parámetro de coagulación INR⁶¹. Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto las ventajas de la monitorización dinámica de la función hepática a pie de cama, como la medición de ICG-PDR, tanto a nivel de precisión como de objetividad^{45,75}. Varios autores han demostrado que, en pacientes críticos, las pruebas dinámicas de función hepática son significativamente superiores en la predicción pronóstica y en la detección de disfunción hepática

respecto a test estáticos de función y síntesis hepática^{70,71,72}. En nuestro estudio, ICG-PDR se altera con mayor precocidad que la bilirrubina y de forma similar a INR, por lo que se convierte en un método de monitorización dinámica alternativo y precoz de predicción de disfunción hepática respecto a los datos analíticos estáticos, al igual que demostraron los trabajos de Sakka, et al⁷². Además, ICG-PDR aporta la ventaja de reflejar el flujo sanguíneo hepatoesplácnico pero también la reserva funcional excretora del hígado^{96,97,98,99}. Esto último en pacientes críticos cobra especial importancia, dado que la secreción biliar es un proceso activo, independiente del flujo sanguíneo total del hígado, excepto en los estados de shock⁴⁶.

En un estudio de Ritz, et al.¹⁰⁰ se demostró en 131 pacientes críticos que el tiempo de vida media de ICG era mayor en los pacientes con enfermedad hepática y shock circulatorio. Merle, et al.⁵⁴ clasificó a 25 pacientes con ALF de distintas causas, entre aquellos que se recuperaron espontáneamente y los que precisaron trasplante de hígado. La media de ICG-PDR medida el día 1 en los pacientes que se recuperaron espontáneamente fue de $12,0 \pm 7,8\%$ /min y en los pacientes que no se recuperaron espontáneamente de $4,3 \pm 2,0\%$ /min ($p=0,002$). La sensibilidad y la especificidad de un valor de ICG-PDR $\leq 6,3\%$ /min en el día 1 fueron del 85,7% y el 88,9%, respectivamente, para predecir un resultado no espontáneo en el ALF.

Otros autores, como Gottlieb, et al.¹⁰¹ y Pollack, et al.¹⁰² demostraron en distintos perfiles de pacientes críticos que ICG-PDR era un marcador precoz de disfunción hepática superior a la bilirrubina. Kholoussy, et al.¹⁰³ durante el seguimiento de 25 pacientes críticos (14 fallecidos), observó que los niveles de bilirrubinemia no presentaban diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos en ningún momento durante la seriación.

En una revisión de Fuhrman V, et al.¹⁰⁴ se recogen como predictores de mortalidad en pacientes con disfunción hepática: la edad avanzada, los índices de severidad validados acerca de la enfermedad de base (APACHE II y SOFA), la persistente elevación de aminotransferasas y lactato deshidrogenasa, INR mayor de 2, empeoramiento de la ictericia con bilirrubina mayor de 3 mg/dL, daño renal agudo y empleo de vasopresores. En nuestro estudio, sólo el lactato y el INR como marcadores de función hepática y los scores pronósticos (APACHE II y SOFA), han demostrado un comportamiento similar a lo expuesto en la literatura.

La bilirrubina, las enzimas de citólisis y de colestasis, presentan un rango elevado de alteración en los pacientes con pronóstico adverso, pero no presentaron diferencias que alcanzaran significación estadística suficiente.

Aparte de lo expuesto anteriormente, el estado mantenido de disfunción orgánica de los pacientes críticos repercute en un pronóstico adverso. Centrándonos en el hígado, una revisión reciente de Horvatis T, et al. afirma rotundamente que la HLI y el fallo hepático agudo secundarios en el paciente crítico contribuyen de forma dramática al incremento de la mortalidad^{26,105}. También se afirma que la disfunción colestásica no obstructiva en pacientes críticos incrementa el doble la tasa de mortalidad.

En nuestro estudio no hemos realizado una diferenciación entre estas entidades dado que la disfunción hepática resulta difícil de clasificar, posiblemente por el hecho de que las entidades clínicas hepáticas comparten en muchos casos, características que las hacen superponibles y en pocos casos excluyentes entre sí. Como alternativas a lo expuesto existía la posibilidad de haber clasificado dentro de un grupo diferente al fallo hepático (es decir, presencia de coagulopatía con INR>2 y encefalopatía) secundario, la colestasis o HLI o incluir esta severa complicación como subgrupo dentro de estas dos últimas entidades. En las guías europeas sobre el manejo del fallo hepático fulminante³⁹ se hace especial mención a la concomitancia de encefalopatía hepática con estados alterados de conciencia en contexto de otros precipitantes como la sepsis, por lo que hace dificultosa su filiación. Además, muchas veces el grado de encefalopatía es tan incipiente que pasa inadvertido. Sin embargo, otros datos como la presencia de coagulopatía exigen una mayor consideración de la disfunción hepática bajo la nomenclatura de Lesión Hepática Aguda (ALI-acute liver injury)²⁶. Estudios recientes relacionan el shock séptico con mayor tasa de mortalidad en pacientes con HLI^{24,106}. Los pacientes con HLI presentan mayor incidencia de lesión renal aguda²⁶ y el 25% desarrolla encefalopatía; por tanto, cumplirían criterios de fallo hepático agudo¹⁰⁷.

La aparente dificultad para clasificar el daño del hígado en el paciente crítico no debe implicar un menor cuidado en la prevención de estas entidades de gran impacto en la supervivencia.

4. COMPARACIÓN DE ICG-PDR CON LOS SCORES PRONÓSTICOS VALIDADOS SOFA Y APACHE II.

Tras el desarrollo de las últimas definiciones⁵, el score SOFA se utiliza como criterio clave en el diagnóstico del síndrome de sepsis y shock séptico. Originalmente, la escala fue diseñada para describir una secuencia de complicaciones de la enfermedad crítica y no para predecir pronóstico, si bien los autores reconocieron que cualquier puntuación de morbilidad funcional debe asociarse también con la mortalidad¹⁰⁸. Posteriormente, varios estudios han demostrado el valor pronóstico de la escala SOFA en pacientes con shock séptico desde el ingreso¹⁰⁹. Respecto a nuestro estudio, hemos observado una asociación concordante con la literatura⁷³ entre la mortalidad en pacientes con shock séptico y un score elevado APACHE II y SOFA, lo cual justifica el pronóstico adverso de estos pacientes con un aumento de las cifras de mortalidad en este grupo.

Según refiere la revisión de Lambden, et al.¹⁰⁸, cualquier sistema de puntuación que dependa de la evaluación de varios criterios clínicos o parámetros de laboratorio como el score SOFA, puede estar sujeto a la variación de dicha evaluación, influido por la dependencia de varias muestras de laboratorio, la pericia del operador o variabilidad interobservador y los factores de confusión que no se miden dentro de la puntuación.

En dicha revisión se citan trabajos como el de Tallgren et al.¹¹⁰, que concluyó que la precisión de la evaluación del sistema cardiovascular, renal, hematológico y hepático de SOFA era del 80%, mientras que las puntuaciones respiratoria y neurológica fueron correctas en el 75% y 70% de los casos. Esta

inconsistencia significó que menos de la mitad de las puntuaciones de SOFA eran acordes con la evaluación del estándar de oro.

Nuestro estudio concluye que la variación en la medición seriada de la escala SOFA intragrupo es estadísticamente significativa tanto en el grupo de supervivientes como en el de fallecidos en los pacientes con shock séptico. Este dato reafirma lo expuesto en estudios previos acerca de que cambios modestos en la puntuación SOFA influyen de forma determinante en la mortalidad^{111,112}.

En nuestro estudio, el ICG-PDR presenta una evolución constante de valores dentro del grupo de fallecidos y en aquellos que presentan disfunción hepática específicamente, lo cual demuestra que valores patológicos a las 24 horas de ingreso pueden resultar válidos para predecir mortalidad, con escasa variabilidad en la siguiente determinación.

Nuestra propuesta de integración de ICG-PDR como marcador pronóstico añadido a la monitorización multimodal del shock séptico junto a escalas validadas como SOFA y APACHE II, se basa en dos teorías tomadas de la literatura. La primera consiste en que el árbol de decisiones de tratamiento en los pacientes depende de una evaluación precisa y coherente de la puntuación SOFA, que forma parte además de la definición de sepsis; por tanto, una baja variabilidad interoperador en las puntuaciones es esencial¹⁰⁸. En segundo lugar, la aceptación por parte de la Agencia Europea del Medicamento de que en ensayos clínicos en sepsis, un cambio en las puntuaciones de SOFA es un resultado primario del estudio junto con la notificación de mortalidad¹¹³.

Varios autores^{110,114} proponen que la variabilidad interoperador de la escala SOFA disminuiría si se redujera el número de criterios clínicos, eliminando la evaluación neurológica. Respecto a este punto, el verde de indocianina aporta beneficios como la medición objetiva, no invasiva, inmediata mediante su determinación a pie de cama y con valor pronóstico⁴⁵. Unido a ello, la capacidad de ser un test dinámico y con potencial análisis de su evolución temporal es una ventaja frente a scores como APACHE II que se determinan de forma única a las 24 horas.

Cabe destacar que en nuestra serie, ICG-PDR, APACHE II y SOFA son buenos predictores de mortalidad, ya que todos coinciden en obtener puntuaciones predictoras satisfactorias a las 24 horas del ingreso del paciente. Como se ha referido anteriormente, SOFA es un reconocido predictor validado de mortalidad desde el ingreso y APACHE II a las 24 horas^{5,115}. Sin embargo, en nuestro trabajo SOFA no tiene resultados concluyentes para la predicción de exitus en el momento del ingreso, lo que igualaría a ICG-PDR frente a SOFA y APACHE II como medidores eficaces a las 24 horas y no al ingreso en nuestra muestra. A destacar que a las 24 y 48 horas, la escala SOFA si presenta valor predictivo de mortalidad en nuestro análisis.

Previamente, Inal, et al.⁶⁶ demostró en una muestra de 40 pacientes sépticos que la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores (ICG-PDR y APACHE II), fue similar al ingreso; el área bajo la curva como medida de precisión fue 0,765 para la ICG-PDR y 0,692 para la APACHE II. Sakka, et al.⁷⁵ también

observa similitud entre la sensibilidad y especificidad de ICG-PDR y APACHE II, con curva ROC de 0,815 con un punto de corte óptimo de $\leq 10.3\%/min$ y 0,68 y punto de corte de 33, respectivamente.

5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Nuestro trabajo cuenta con varias fortalezas:

En primer lugar, se trata de un estudio prospectivo que aporta información sobre la monitorización pronóstica del paciente con shock séptico, uno de los enfermos más críticos del hospital. Para ello analizamos las propiedades pronósticas de un fármaco seguro, de uso plenamente diagnóstico y con aplicación inmediata, no invasiva y a pie de cama del paciente. Se trata de una técnica que no es operador dependiente ni necesita curva de aprendizaje, aportando datos objetivos, con capacidad de seriación temporal y con escasa variabilidad en las sucesivas determinaciones, aportando gran valor dada su capacidad pronóstica demostrada en este estudio y previamente en la literatura científica.

Además, la mayoría de los estudios sobre el aclaramiento plasmático de verde de indocianina se han realizado en muestras heterogéneas de enfermos críticos, siendo muy pocos los trabajos que recogen actualmente el perfil único de paciente séptico. Nuestro trabajo ofrece una muestra homogénea de pacientes con shock séptico en condiciones similares de soporte con aminas, ventilación mecánica y sedoanalgesia.

Por otra parte, dado que ICG-PDR depende del flujo hepático pero también de la función metabólica hepática, hemos excluido del estudio a aquellos pacientes que presentan hepatopatía previa, ya que este factor podría interferir en los valores iniciales de ICG-PDR y por tanto, en los resultados sobre predicción de mortalidad. Cabe destacar que la aportación de un rango óptimo de cifras de ICG-PDR como end-point analítico que predice supervivencia y mortalidad, puede contribuir al árbol de decisiones del que forman parte otros marcadores y scores pronósticos. Con este trabajo pretendemos contribuir a la eficacia de las terapias y el soporte de los pacientes con shock séptico, enfermos de manejo difícil y que se benefician de una monitorización multimodal.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas:

En primer lugar, el estudio se ha realizado en un único centro, lo cual no tiene por qué ser considerado una limitación a priori, dado que los criterios de inclusión y estándares de reanimación y tratamiento en shock séptico que pudieran influir en los resultados se han realizado conforme a las recomendaciones internacionales de las sociedades científicas.

En segundo lugar, el sensor del monitor LiMON mide el aclaramiento de verde de indocianina por pulsodensitometría, método que puede no ofrecer mediciones fiables según la propia indicación del

software en momentos de onda de pulso errática en situación de hiporreanimación. Por esta razón y atendiendo a una buena praxis médica, en las primeras horas de reanimación se realiza terapia guiada por variables dinámicas macrocirculatorias como la PAM y de hipoperfusión tisular como el lactato, según las guías de Surviving Sepsis Campaign ad hoc¹⁵. Tras una estabilidad inicial y tal y como demuestra nuestro trabajo, ICG-PDR como marcador dinámico, podría predecir mejor mortalidad respecto a la PAM a las 24 horas y de forma similar al lactato. Aparte de esto, aportará la ventaja de ser un marcador de reserva hepática más precoz que otros marcadores como la bilirrubina, siendo la disfunción hepática factor independiente de mortalidad. En nuestro conocimiento, no hay suficientes datos en la literatura sobre las dificultades técnicas y los desafíos en el uso del LiMON[®] para medir la eliminación del verde de indocianina, por lo que consideramos que son necesarios más estudios prospectivos que demarquen las limitaciones propias de una técnica no invasiva como este método.

Por último, no se ha realizado monitorización de las variables clínicas más allá de las 48 horas, lo cual puede ser insuficiente para el análisis de las propiedades pronósticas de ICG-PDR y otros marcadores a medio y largo plazo. Sin embargo, nuestro estudio se ha centrado en el análisis de las propiedades predictivas de mortalidad de forma precoz, dado que la evolución clínica de los pacientes con fases iniciales de shock es tiempo-dependiente y necesitamos datos clínicos y analíticos que contribuyan a decisiones rápidas y certeras para aumentar la supervivencia.

Dado que la nuestra es una cohorte de pacientes prospectiva y abierta, seguiremos analizando el comportamiento de los datos clínicos y analíticos de los pacientes con el fin de dar respuesta a los puntos aún no resueltos de este trabajo.

7. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Los datos obtenidos en este trabajo podrían ser incorporados a la práctica clínica a través de las siguientes propuestas:

En primer lugar, resulta necesario optimizar los protocolos y guías de estrategia de reanimación en el shock séptico, una entidad clínica en la que existe una correlación absoluta entre tratamiento precoz y supervivencia. Con este trabajo incidimos en la necesidad de investigar sobre marcadores pronósticos como ICG-PDR en este tipo de pacientes críticos. En dichas investigaciones habrá que debatir nuestros resultados, así como aumentar el número de pacientes a estudio, con el fin de crear modelos de predicción adecuados al perfil clínico que permitan mejorar la atención de los pacientes.

Por otra parte, sería de gran utilidad ampliar el estudio sobre las dificultades técnicas en la medición del aclaramiento de verde de indocianina en los periodos de hipoperfusión tisular que pueden alterar la onda de pulso y la medición espectrofotométrica con pinza digital en las primeras horas de detección y tratamiento del shock. En este sentido, conocer las limitaciones podrá ayudar a la optimización esta técnica en un futuro próximo.

8. RESUMEN.

En el capítulo 3 de este estudio se planteaban las hipótesis que queríamos analizar:

- La monitorización de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina por métodos no invasivos en tiempo real a pie de cama en las primeras horas de ingreso en UCI puede servir como marcador pronóstico precoz de mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico.

Podemos confirmar que ICG-PDR se puede considerar factor pronóstico de mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas.

Otra hipótesis a tener en cuenta sería:

- El cálculo de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina es una herramienta objetiva con utilidad pronóstica similar a SOFA y otros predictores de mortalidad en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas de ingreso.

Concluimos que ICG-PDR es una herramienta objetiva con utilidad pronóstica similar a SOFA y a APACHE II para predecir mortalidad hospitalaria en pacientes con shock séptico en las primeras 48 horas de ingreso.

La última hipótesis planteada sería:

- El valor alterado de la tasa de desaparición plasmática de verde de indocianina en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico es similar a otros marcadores para predecir mortalidad.

Obtuvimos que ICG-PDR es un marcador superior a la bilirrubina y similar a lactato e INR para predecir mortalidad hospitalaria.

Al inicio de esta investigación, nos planteamos un objetivo principal:

- Analizar si los valores seriados de la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en las primeras 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con shock séptico se correlacionan con la mortalidad hospitalaria.

Como conclusión, el análisis de los resultados obtenidos confirma que existe relación estadísticamente significativa entre ICG-PDR y la mortalidad hospitalaria en los pacientes ingresados en UCI con shock séptico.



1. La medición no invasiva de ICG-PDR es un test de monitorización dinámica con potencial análisis de su evolución temporal, que se realiza a pie de cama, no invasivo, de medición objetiva, accesible, inmediato y seguro, con valor predictivo de mortalidad en pacientes con shock séptico. La disminución precoz de la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina seriada en las primeras 24 y 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con shock séptico se correlacionan con mortalidad hospitalaria en nuestro estudio.
2. Nuestra propuesta de puntuación de ICG-PDR para la predicción pronóstica en la muestra de pacientes con shock séptico es: ICG-PDR < 11,7%/min para exitus, ICG-PDR > 18,0 %/min para supervivencia y el intervalo entre 11,7 y 18%/min de incertidumbre.
3. En nuestro estudio, la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina en el grupo de personas que sobreviven tuvo evolución temporal significativa en los dos primeros días de ingreso, mientras que en el grupo de pacientes que fallecieron, el valor de ICG-PDR permaneció constante durante las 48 horas y por tanto, presentó escasa variabilidad en el tiempo.
4. ICG-PDR predice mortalidad de forma comparable a SOFA y APACHE II en los dos primeros días de ingreso.
5. La tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina seriada en las primeras 24 y 48 horas de ingreso en UCI de pacientes con disfunción hepática asociada a shock séptico es superior a la bilirrubina y similar a lactato e INR para predecir mortalidad.
6. ICG-PDR podría formar parte de la monitorización multimodal del paciente con shock séptico para optimizar el árbol de decisiones y terapia precoz dirigidos al aumento de la supervivencia.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barber AE, Shires GT. Cell damage after shock. *New Horiz* 1996;4:161-7.
2. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34.
3. Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg* 1979;58:124-32.
4. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, Hollinger A, Katz JN, Landoni G, et al. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction. *Intensive Care Medicine* 2018;44:760-73.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801.
6. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:775.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2018;39:119-77.
8. Hajjar LA, Teboul J-L. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Critical Care* 2019;23.
9. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acceso el 18 de noviembre de 2019.)
10. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.

11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: *Critical Care Medicine* 2003;31:1250-6.
12. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2016;193:259-72.
13. Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *The Lancet* 2020;395:168-70.
14. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet* 2020;395:200-11.
15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine* 2017;43:304-77.
16. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity* 2014;40:463-75.
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762-74.
18. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS, Terry KM, Seymour CW, Prescott HC, et al. Mortality Changes Associated with Mandated Public Reporting for Sepsis. The Results of the New York State Initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1406-12.
19. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
20. Kelley, MA. Predictive scoring systems in the intensive care unit. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Acceso el 18 de noviembre de 2019.)
21. Castañeda-Morales VM, Sánchez-Velázquez LD, Jiménez-Garduño AM. Calibración y discriminación del APACHE II y del APACHE IV. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2013;27(1):8-14.
22. Varghese YE, Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:248-53.

23. Vincent JL, Lefrant JY, Kotfis K, Nanchal R, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Medicine* 2018;44:337-44.
24. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine* 2011;37:1302-10.
25. Jäger B, Drolz A, Michl B, Schellongowski P, Bojic A, Nikfardjam M, et al. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012;56:2297-304.
26. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology* 2019;70:2204-15.
27. Lautt WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987;7:952-63.
28. Kleber G, Steudel N, Behrmann C, Zipprich A, Hübner G, Lotterer E, et al. Hepatic arterial flow volume and reserve in patients with cirrhosis: use of intra-arterial Doppler and adenosine infusion. *Gastroenterology* 1999;116:906-14.
29. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:127-32.
30. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13:223-229.
31. Van Haren FMP; Sleight JW, Pickkers P et al. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 679-694.
32. Spapen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. *Anat Rec* 2008; 291: 714-720.
33. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care* 2015;19:S8.
34. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986;121:196-208.
35. Yan J, Li S, Li S. The Role of the Liver in Sepsis. *International Reviews of Immunology* 2014;33:498-510.

36. 36. Woźnica E, Inglot M, Woźnica R, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:547-52.
37. Kobashi H, Toshimori J, Yamamoto K. Sepsis-associated liver injury: Incidence, classification and the clinical significance: Sepsis-associated liver injury. *Hepatology Research* 2013;43:255-66.
38. Van den Broecke A, Van Coile L, Decruyenaere A, Colpaert K, Benoit D, Van Vlierberghe H, et al. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care* 2018;8:15.
39. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-81.
40. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965-967.
41. Leevy CM, Mendenhall CL, Lesko W, Howard MM. Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green. *J Clin Invest* 1962;41:1169-79.
42. Fox IJ, Wood EH. Indocyanine Green: Physical and Physiologic Properties. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1960;35(25):729-45.
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica VERDYE 25 MG POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE. (Consultado el 15 de marzo de 2021.) Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82368/FT_82368.html#2-composici-n-cualitativa-y-cuantitativa.
44. de Liguori Carino N. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *European Journal of Surgical Oncology* 2009; 35 (9): 957-62.
45. Sakka SG. Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2018;32:787-96.
46. Baladrón González V. Uso del verde de indocianina (limón) en el período perioperatorio de la cirugía hepática: detección de la insuficiencia hepática precoz. [Tesis]; 2018 Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/47080/>.
47. Irriguible TMT. Valor pronóstico del verde de indocianina en pacientes operados de cirugía cardiaca. [Tesis]; 2009 Universitat Autònoma de Barcelona. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/36540>.

48. van Dam GM, Themelis G, Crane LMA, Harlaar NJ, Pleijhuis RG, Kelder W, et al. Intraoperative tumor-specific fluorescence imaging in ovarian cancer by folate receptor- targeting: first in-human results. *Nat Med* 2011;17:1315-9.
49. Vos JJ, Wietasch JKG, Absalom AR, Hendriks HGD, Scheeren TWL. Green light for liver function monitoring using indocyanine green? An overview of current clinical applications. *Anaesthesia* 2014;69:1364-76.
50. de Graaf W, Häusler S, Heger M, van Ginhoven TM, van Cappellen G, Bennink RJ, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of ^{99m}Tc-mebrofenin and indocyanine green. *Journal of Hepatology* 2011;54:738-45.
51. Pantanali CA. Lessons Learned with the LiMON Method of Indocyanine Green Elimination. *EC Gastroenterology and Digestive System* 2018; 5(4): 297-304.
52. De Gasperi A, Mazza E, Prosperi M. Indocyanine green kinetics to assess liver function: Ready for a clinical dynamic assessment in major liver surgery? *World J Hepatol* 2016;8:355-67.
53. Jacob M, Conzen P, Finsterer U, Krafft A, Becker BF, Rehm M. Technical and physiological background of plasma volume measurement with indocyanine green: a clarification of misunderstandings. *Journal of Applied Physiology* 2007;102:1235-42.
54. Merle U, Sieg O, Stremmel W, Encke J, Eisenbach C. Sensitivity and specificity of plasma disappearance rate of indocyanine green as a prognostic indicator in acute liver failure. *BMC Gastroenterology* 2009;9.
55. Cheung TT, Chan SC, Chok KS, Chan AC, Yu WC, Poon RT, et al. Rapid measurement of indocyanine green retention by pulse spectrophotometry: a validation study in 70 patients with Child-Pugh A cirrhosis before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2012;11:267-71.
56. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system: *Critical Care Medicine* 1995;23:885-93.
57. Hoefl A, Schorn B, Weyland A, Scholz M, Buhre W, Stepanek E, et al. Bedside Assessment of Intravascular Volume Status in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery. *Anesthesiology* 1994;81:76-86.
58. Meijer DKF, Weert B, Vermeer GA. Pharmacokinetics of biliary excretion in man. VI. Indocyanine green. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35:295-303.

59. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green: observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *J Clin Invest* 1960;39:592-600.
60. Plevris JN, Jalan R, Bzeizi KI, Dollinger MM, Lee A, Garden OJ, et al. Indocyanine green clearance reflects reperfusion injury following liver transplantation and is an early predictor of graft function. *J Hepatol* 1999;30:142-8.
61. Sakka SG. Assessing liver function: Current Opinion in Critical Care 2007;13:207-14.
62. Leevy CM. Indocyanine Green Clearance as a Test for Hepatic Function: Evaluation by Dichromatic Ear Densitometry. *JAMA* 1967;200:236.
63. Polom K, Murawa D, Rho Y, Nowaczyk P, Hünerbein M, Murawa P. Current trends and emerging future of indocyanine green usage in surgery and oncology: A literature review. *Cancer* 2011;117:4812-22.
64. Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the limon and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg* 2006;76:75-7.
65. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 2000;26:1553-6.
66. Inal MT, Memiş D, Kargı M, Sut N. Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients. *Journal of Critical Care* 2009;24:329-34.
67. Lisbona Sáez CJ. Influencia pronóstica de la determinación precoz del aclaramiento del verde de indocianina en la evolución después del trasplante hepático [Tesis]; 2018. Universidad Complutense de Madrid. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/47243/>.
68. Sakka SG, van Hout N. Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2006;32:766-9.
69. Nanashima A, Abo T, Tobinaga S, Nonaka T, Fukuoka H, Hidaka S, et al. Prediction of Indocyanine Green Retention Rate at 15 Minutes by Correlated Liver Function Parameters before Hepatectomy. *Journal of Surgical Research* 2011;169:e119-25.
70. Hori T, Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Yamamoto C, Mizuno S, et al. KICG value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:605-13.

71. Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 2001;29:1159-63.
72. Sakka SG, Meier-Hellmann A. Indocyanine green for the assessment of liver function in critically ill patients. In: Vincent J-L, editor. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 2001. pp. 611-8.
73. Horvatits T, Kneidinger N, Drolz A, Roedl K, Rutter K, Kluge S, et al. Prognostic impact of ICG-PDR in patients with hypoxic hepatitis. *Annals of Intensive Care* 2015;5.
74. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama*. 2013; 310: 2191-4.
75. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic Value of the Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate in Critically Ill Patients. *Chest* 2002;122:1715-20.
76. Poeze M, Solberg BCJ, Greve JWM, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Critical Care Medicine* 2005;33:2494-500.
77. Kortgen A, Paxian M, Werth M, Recknagel P, Rauchfu F, Lupp A, et al. Prospective assessment of hepatic function and mechanisms of dysfunction in the critically ill: *Shock* 2009;32:358-65.
78. Mizushima Y, Tohira H, Mizobata Y, Matsuoka T, Yokota J. Assessment of Effective Hepatic Blood Flow in Critically Ill Patients by Noninvasive Pulse Dye-Densitometry. *Surgery Today* 2003;33:101-5.
79. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296-303.
80. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:892710.
81. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*. *Critical Care Medicine* 2013;41:791-9.
82. Kanoore Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Risso Vazquez A, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*: *Critical Care Medicine* 2012;40:1443-8.

83. Pérez A. Perfusión mucosa gástrica y disfunción cardiovascular aguda en pacientes pediátricos críticamente enfermos. [Tesis]; 2020. Pontificia Universidad Católica Argentina. Disponible en: <https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/11522>.
84. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13:223-9.
85. van Haren FMP, Sleight JW, Pickkers P, Van der Hoeven JG. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:679-94.
86. Spapen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure. *Anat Rec* 2008;291:714-20.
87. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Does the optimization of cardiac output by fluid loading increase splanchnic blood flow? *Br J Anaesth* 2001;86:657-62.
88. Seibel A, Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate: estimation of abdominal perfusion disturbances. *Anaesthesist* 2010;59:1091-8.
89. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
90. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016;42:202-10.
91. Li H. Microcirculation of liver cancer, microenvironment of liver regeneration, and the strategy of Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2016;22:163-7.
92. Tian H, Wang Q. Quantitative analysis of microcirculation blood perfusion in patients with hepatocellular carcinoma before and after transcatheter arterial chemoembolisation using contrast-enhanced ultrasound. *European Journal of Cancer* 2016;68:82-9.
93. Joly LM, Monchi M, Cariou A, Chiche JD, Bellenfant F, Brunet F, et al. Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1983-6.
94. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study: *Critical Care Medicine* 2007;35:1099-e7.

95. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA* 2019;321:2003.
96. Oellerich M, Burdelski M, Lautz H-U, Rodeck B, Diewel J, Schulz M, et al. Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrhosis. *Transplantation* 1991;51:801-5.
97. Faybik P, Hetz H. Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green in Liver Dysfunction. *Transplantation Proceedings* 2006;38:801-2.
98. Seibel A, Müller A, Sakka SG. Indocyanine green plasma disappearance rate for monitoring hepatosplanchnic blood flow. *Intensive Care Med* 2011;37:357-9.
99. Mayr U, Fahrenkrog-Petersen L, Batres-Baires G, Herner A, Rasch S, Schmid RM, et al. Large-volume paracentesis effects plasma disappearance rate of indo-cyanine green in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis and intraabdominal hypertension. *Ann Intensive Care* 2018;8:78.
100. Ritz R, Cavanilles J, Michaels S, Shubin H, Weil MH. Disappearance of indocyanine green during circulatory shock. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136:57-62.
101. Gottlieb ME. Indocyanine Green: Its Use as an Early Indicator of Hepatic Dysfunction Following Injury in Man. *Arch Surg* 1984;119:264.
102. Pollack DS, Sufian S, Matsumoto T. Indocyanine green clearance in critically ill patients. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:852-4.
103. Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients: *Critical Care Medicine* 1984;12:115-6.
104. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis – epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:129-39.
105. Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012;32:1039-52.
106. Aboelsoud MM, Javaid AI, Al Qadi MO, Lewis JH. Hypoxic hepatitis- its biochemical profile, causes and risk factors of mortality in critically-ill patients: A cohort study of 565 patients. *J Crit Care* 2017;41:9-15.
107. Drolz A, Jager B, Wewalka M, Saxa R, Horvatits T, Roedl K, et al. Clinical impact of arterial ammonia levels in ICU patients with different liver diseases. *Intensive Care Med* 2013;39:1227-1237.

108. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 2019;23:374.
109. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA* 2001;286:1754.
110. Tallgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scoring in clinical practice: Accuracy of SOFA scoring in the ICU. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2009;53:39-45.
111. de Grooth H-J, Geenen IL, Girbes AR, Vincent J-L, Parienti J-J, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care* 2017;21:38.
112. Garcia-Gigorro R, Saez-de la Fuente I, Marin Mateos H, Andres-Esteban EM, Sanchez-Izquierdo JA, Montejo-Gonzalez JC. Utility of SOFA and Delta SOFA scores for predicting outcome in critically ill patients from the emergency department. *Eur J Emerg Med.* 2018;25(6):387–93.
113. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of sepsis. Edited by European Medicine Agency. CHMP/EWP/4713/03 2006.
114. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 2016;375:1638-48.
115. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.

1. TABLAS

Tabla 1.1	26
Tabla 1.2.....	27
Tabla 2.....	53
Tabla 3.....	54
Tabla 4	56
Tabla 5.....	58
Tabla 6	59
Tabla 7.....	61
Tabla 8	63
Tabla 9	64
Tabla 10	65
Tabla 11	66
Tabla 12.....	72
Tabla 13	72
Tabla 14.....	73
Figura 1	32
Figura 2.....	33
Figura 3	35
Figura 4.....	35
Figura 5	36
Figura 6.....	44
Figura 7	52
Figura 8.....	54

Figura 9.....	55
Figura 10.....	57
Figura 11.....	58
Figura 12	60
Figura 13.....	60
Figura 14.....	63
Figura 15.....	66
Figura 16.....	67
Figura 17.....	67
Figura 18.....	68
Figura 19.....	68
Figura 20	69
Figura 21.....	70
Figura 22.....	70
Figura 23.....	71
Figura 24.....	71
Figura 25	73
Figura 26.....	74
Figura 27.....	74
Figura 28.....	75
Figura 29.....	75
Figura 30.....	76

2. INFORME DICTAMEN FAVORABLE POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE VALME.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. TFM-ICGPDR-2019 - C.I. 1438-N-19

23 de julio de 2019

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

RAMON MORILLO VERDUGO
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 23/07/2019, acta Reunión 7/19 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Uso del verde de indocianina (LIMON) en pacientes críticos para la predecir daño hepático o muerte. Comparación con otros predictores de fallo hepático y mortalidad.

Código Promotor: TFM-ICGPDR-2019 **Código Interno:** 1438-N-19

Promotor: Investigador

Fecha Entrada: 17/07/2019

con el factor de estudio .

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

ANTONIO GRILO REINA

(Medicina Interna) Hospital Nuestra Señora de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 23 de julio de 2019

Fdo.

RAMON MORILLO VERDUGO

Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

Hospital Nuestra Señora de Valme

Ctra. de Cádiz, km. 548,9 Sevilla 41014 Sevilla España

Tel. 955 01 50 90 Fax. Correo electrónico vicente.viruel.exts@juntadeandalucia.es

Página 1 de 1

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN PACIENTES CRÍTICOS PARA LA PREDECIR DAÑO HEPÁTICO O MUERTE. COMPARACIÓN CON OTROS PREDICTORES DE FALLO HEPÁTICO Y MORTALIDAD. (5 PÁGINAS).

COPIA PARA EL PACIENTE/FAMILIAR/REPRESENTANTE LEGAL.

Identificación del paciente (etiqueta identificativa)

Nº Historia:

DNI:

Apellido 1:

Apellido 2:

Nombre:

Sexo:

F. Nacimiento:

Fecha actual:

Para la redacción de este documento de consentimiento informado se ha tomado como referencia el formato empleado habitualmente en los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) del FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO según la Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del SSPA, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

Usted tiene derecho a conocer en qué consiste el procedimiento al que va a ser sometido, los riesgos y beneficios de su realización. Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, esté adecuadamente informado de lo que se le va a realizar y de su consentimiento escrito al respecto. Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá usted o su representante legal que firmar el consentimiento informado para realizar la intervención.

Antes de firmar, es importante que lea despacio y atentamente la información contenida en el mismo ya que firmado significa que ha sido adecuadamente informado sobre la intervención y nos autoriza a realizarla. Si después de leer detenidamente este documento desea más información, por favor no dude en preguntarnos.

Firmar el presente consentimiento NO LE OBLIGA a usted a realizar la intervención. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee y de su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

Se pone de manifiesto que la Dra. Isabel Gutiérrez Morales del Servicio de MEDICINA INTENSIVA me ha informado del procedimiento o la intervención arriba indicada al que voy a ser sometido/a, de la necesidad de realizarlo, de su idoneidad y, en general, de los riesgos y beneficios de su realización. El procedimiento al que voy a ser sometido/a se resume en:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La exploración a la que usted va a someterse se llama medida del aclaramiento en plasma de verde de indocianina y consiste en una técnica mínimamente invasiva para estimar la función del hígado mediante la inyección de un colorante verdoso soluble en agua (verde de indocianina) en una vía venosa y la monitorización de la velocidad a la que se va eliminando de la sangre en 10 minutos, medido por un dispositivo (marca comercial: LIMON®) junto a la cama del paciente.

Esta técnica exploratoria se ha estudiado para determinar la función del hígado en situaciones de estrés, como enfermedades hepáticas, pacientes quirúrgicos y pacientes en situación grave.

CÓMO SE REALIZA:

La técnica se realiza en la habitación o box del hospital y consiste en la administración por vía intravenosa del colorante. La administración del reactivo verde de indocianina ha de realizarse en unas condiciones seguras para el paciente, es decir, después del inicio las terapias de reanimación de la situación clínica que pone en riesgo su vida: En las primeras 12 horas del inicio del protocolo de reanimación tras el diagnóstico clínico de shock y a las 48 horas de diagnóstico de shock. En todo momento, el paciente se encuentra monitorizado y con vigilancia por parte de miembros del personal sanitario.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Esta prueba no suele causar daños ni efectos secundarios en los pacientes, resultando inocua en la mayoría de casos.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Se trata de una técnica diagnóstica, no de tratamiento.

Es una técnica segura, no invasiva, a pie de cama del paciente y con resultados inmediatos.

Esta técnica se realiza en unas condiciones de seguridad, después de que el paciente haya recibido tratamiento para mantener su estabilidad hemodinámica.

Ello permite en una segunda fase planificar con más exactitud el tratamiento que debe aplicarse.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

En la mayoría de los casos no existe otra prueba alternativa. La no realización de la prueba puede ser una alternativa, si bien ello impide en ocasiones el adecuado conocimiento de la enfermedad y la situación hepática ante una enfermedad grave.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- Como efectos secundarios se han descrito efectos indeseables leves como náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia. También extravasación del colorante: dolor local (puede causar necrosis), reacciones anafilactoides y shock anafiláctico en relación a partidas defectuosas del producto, aparte de los efectos secundarios derivados de sus problemas de salud.
- Este reactivo presenta las siguientes contraindicaciones: neonatos que se puedan someter a exanguinotransfusión y pacientes con hipersensibilidad al yodo. Se recomienda evitar administrarlo en pacientes con patología tiroidea.

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Si tiene algún tipo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, está embarazada o pudiera estarlo, o tiene algún tipo de alergia conocida a medicamentos, debe indicarlo antes de la realización de la prueba.

Si es usted una persona con alto grado de ansiedad, debe comunicarlo durante la consulta previa a la prueba (así se podrán tomar las medidas adecuadas)

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usarán directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

El equipo investigador le agradece su inestimable colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN PACIENTES CRÍTICOS PARA LA PREDECIR DAÑO HEPÁTICO O MUERTE. COMPARACIÓN CON OTROS PREDICTORES DE FALLO HEPÁTICO Y MORTALIDAD.

Yo,con DNI número.....

- Ratifico que no soy alérgico/a al yodo, ni he sufrido nunca ninguna reacción adversa con el mismo, ni sufro patología tiroidea.
- Soy mayor de edad.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Me quedo con una copia del consentimiento informado rubricado por duplicado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con los médicos responsables del estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1.º Cuando quiera.
 - 2.º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Sevilla, a de de 20

Firma

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO PARA USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN PACIENTES CRÍTICOS PARA LA PREDECIR DAÑO HEPÁTICO O MUERTE. COMPARACIÓN CON OTROS PREDICTORES DE FALLO HEPÁTICO Y MORTALIDAD. (5 páginas)

COPIA PARA EL INVESTIGADOR.

Identificación del paciente (etiqueta identificativa)

Nº Historia:

DNI:

Apellido 1:

Apellido 2:

Nombre:

Sexo:

F. Nacimiento:

Fecha actual:

Para la redacción de este documento de consentimiento informado se ha tomado como referencia el formato empleado habitualmente en los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) del FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO según la Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del SSPA, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

Usted tiene derecho a conocer en qué consiste el procedimiento al que va a ser sometido, los riesgos y beneficios de su realización. Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, esté adecuadamente informado de lo que se le va a realizar y de su consentimiento escrito al respecto. Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá usted o su representante legal que firmar el consentimiento informado para realizar la intervención.

Antes de firmar, es importante que lea despacio y atentamente la información contenida en el mismo ya que firmado significa que ha sido adecuadamente informado sobre la intervención y nos autoriza a realizarla. Si después de leer detenidamente este documento desea más información, por favor no dude en preguntarnos.

Firmar el presente consentimiento NO LE OBLIGA a usted a realizar la intervención. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee y de su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida.

Se pone de manifiesto que la Dra. Isabel Gutiérrez Morales del Servicio de MEDICINA INTENSIVA me ha informado del procedimiento o la intervención arriba indicada al que voy a ser sometido/a, de la necesidad de realizarlo, de su idoneidad y, en general, de los riesgos y beneficios de su realización. El procedimiento al que voy a ser sometido/a se resume en:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La exploración a la que usted va a someterse se llama medida del aclaramiento en plasma de verde de indocianina y consiste en una técnica mínimamente invasiva para estimar la función del hígado mediante la inyección de un colorante verdoso soluble en agua (verde de indocianina) en una vía venosa y la monitorización de la velocidad a la que se va eliminando de la sangre en 10 minutos, medido por un dispositivo (marca comercial: LIMON®) junto a la cama del paciente.

Esta técnica exploratoria se ha estudiado para determinar la función del hígado en situaciones de estrés, como enfermedades hepáticas, pacientes quirúrgicos y pacientes en situación grave.

CÓMO SE REALIZA:

La técnica se realiza en la habitación o box del hospital y consiste en la administración por vía intravenosa del colorante. La administración del reactivo verde de indocianina ha de realizarse en unas condiciones seguras para el paciente, es decir, después del inicio las terapias de reanimación de la situación clínica que pone en riesgo su vida: En las primeras 12 horas del inicio del protocolo de reanimación tras el diagnóstico clínico de shock y a las 48 horas de diagnóstico de shock. En todo momento, el paciente se encuentra monitorizado y con vigilancia por parte de miembros del personal sanitario.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Esta prueba no suele causar daños ni efectos secundarios en los pacientes, resultando inocua en la mayoría de casos.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

Se trata de una técnica diagnóstica, no de tratamiento.

Es una técnica segura, no invasiva, a pie de cama del paciente y con resultados inmediatos.

Esta técnica se realiza en unas condiciones de seguridad, después de que el paciente haya recibido tratamiento para mantener su estabilidad hemodinámica.

Ello permite en una segunda fase planificar con más exactitud el tratamiento que debe aplicarse.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

En la mayoría de los casos no existe otra prueba alternativa. La no realización de la prueba puede ser una alternativa, si bien ello impide en ocasiones el adecuado conocimiento de la enfermedad y la situación hepática ante una enfermedad grave.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- Como efectos secundarios se han descrito efectos indeseables leves como náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia. También extravasación del colorante: dolor local (puede causar necrosis), reacciones anafilactoides y shock anafiláctico en relación a partidas defectuosas del producto, aparte de los efectos secundarios derivados de sus problemas de salud.
- Este reactivo presenta las siguientes contraindicaciones: neonatos que se puedan someter a exanguinotransfusión y pacientes con hipersensibilidad al yodo. Se recomienda evitar administrarlo en pacientes con patología tiroidea.

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

Si tiene algún tipo de enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, está embarazada o pudiera estarlo, o tiene algún tipo de alergia conocida a medicamentos, debe indicarlo antes de la realización de la prueba.

Si es usted una persona con alto grado de ansiedad, debe comunicarlo durante la consulta previa a la prueba (así se podrán tomar las medidas adecuadas)

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usarán directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

El equipo investigador le agradece su inestimable colaboración.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA USO DEL VERDE DE INDOCIANINA (LIMON) EN PACIENTES CRÍTICOS PARA LA PREDECIR DAÑO HEPÁTICO O MUERTE. COMPARACIÓN CON OTROS PREDICTORES DE FALLO HEPÁTICO Y MORTALIDAD.

Yo,con DNI número.....

- Ratifico que no soy alérgico/a al yodo, ni he sufrido nunca ninguna reacción adversa con el mismo, ni sufro patología tiroidea.
- Soy mayor de edad.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Me quedo con una copia del consentimiento informado rubricado por duplicado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con los médicos responsables del estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1.º Cuando quiera.
 - 2.º Sin tener que dar explicaciones.
 - 3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Sevilla, a de de 20

Firma

