



VNIVERSITAT
ID VALÈNCIA

VNIVERSITAT (ID) VALÈNCIA Facultat de Medicina
i Odontologia

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA Departament de Cirurgia

**“CONTINUOUS CARDIAC INDEX TRENDING (PROAQT)
VIA A RADIAL ARTERIAL LINE VERSUS STANDARD CARE
IN GENERAL SURGICAL PATIENTS”**

Memoria presentada por:

D. JAUME PUIG BERNABEU

para la obtención del GRADO de DOCTOR

Directores:

Prof. Dr. Francisco Javier Belda Nácher

Univ.-Prof. Dr. Daniel Arnulf Reuter

Valencia, Febrero de 2015

A vosaltres sempre,

Gràcies!

¡Gracias!

Danke!



Valencia, Febrero de 2015

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

D. FRANCISCO JAVIER BELDA NACHER, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia,

Univ.-Prof. Dr. DANIEL REUTER, Professor of Anesthesiology and Vice Chair, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Clinic Hamburg-Eppendorf, Germany

CERTIFICAN: Que D. JAUME PUIG BERNABEU ha realizado, bajo su dirección, en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia la tesis titulada: "CONTINUOUS CARDIAC INDEX TRENDING (PROAQT) VIA A RADIAL ARTERIAL LINE VERSUS STANDARD CARE IN GENERAL SURGICAL PATIENTS"

Y para que conste, y a los efectos oportunos, firman el presente documento en Valencia, a 1 de Febrero de 2015.

Fdo.: Prof. Dr. D. F Javier Belda Nácher

Fdo.: Univ.-Prof. Dr. Daniel Reuter

ÍNDICES

INDICE GENERAL

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	23
1. SISTEMA CARDIOVASCULAR. FISIOPATOLOGÍA	25
2. ESTRATEGIAS DE MANEJO HEMODINÁMICO: ENFOQUE LIBERAL VS RESTRICTIVO	28
3. FLUIDOTERAPIA GUIADA POR OBJETIVOS (GOAL DIRECTED THERAPY -GDT-)	30
4. TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA	35
5. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO	46
<u>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	53
<u>III. MATERIAL Y MÉTODO</u>	57
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	57
2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO	63
3. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
<u>IV. RESULTADOS</u>	81
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO	83
2. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTOPERATORIA	92
<u>V. DISCUSIÓN</u>	99
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	109
<u>VII. BIBLIOGRAFÍA</u>	113
Anexo 1.....	125
Hoja de información al paciente y consentimiento informado	
Anexo 2.....	133
Publicaciones	

Índice de Tablas

Tabla 1	Clasificación del Estado Físico según la ASA	63
Tabla 2	Cálculo del peso corporal estimado	63
Tabla 3	Variables fisiológicas del sistema POSSUM	64
Tabla 4	Variables quirúrgicas del sistema POSSUM	72
Tabla 5	Clasificación Lown & Wolf para extrasístoles ventriculares	75
Tabla 6	Datos demográficos	84
Tabla 7	Variables hemodinámicas	86
Tabla 8	Balance de fluidos	89
Tabla 9	Uso de vasopresores	90

Índice de Figuras

Figura 1	Curva de Frank-Starling	26
Figura 2	Monitor Pulsioflex (ProAQT, PULSION Medical Systems SE, Munich, Germany)	67
Figura 3	Algoritmo de tratamiento hemodinámico: Manejo inicial	68
Figura 4	Algoritmo de tratamiento hemodinámico: Optimización intraoperatoria	69
Figura 5	Diagrama de flujo CONSORT	83
Figura 6	Presión arterial media intraoperatoria	87
Figura 7	Número de complicaciones postoperatorias	92
Figura 8	Número de pacientes con complicaciones	93
Figura 9	Número de pacientes con complicaciones sometidos a resección intestinal vs. no resección intestinal	94

Abreviaturas

AS	Área de Sección
ASA	Asociación Americana de Anestesiólogos (American Society of Anesthesiologists)
CAP	Catéter arteria pulmonar
Ca⁺⁺	Ion calcio
CaO₂	Contenido arterial de Oxígeno
CH	Concentrado de Hematíes
cmH₂O	Centímetros de agua
CO₂	Dióxido de Carbono
CvO₂	Contenido de Oxígeno en Sangre Venosa Central
dl	Decilitro
DL	Distancia Latido
DO₂	Aporte de oxígeno
dT	Diferencial de Tiempo
EB	Exceso de Bases
ECG	Electrocardiograma
EtCO₂	Dióxido de Carbono teleespiratorio
FC	Frecuencia Cardíaca
FiO₂	Fracción inspiratoria de Oxígeno
g	gramos
GC	Gasto cardíaco
GDT	Fluidoterapia Guiada por Objetivos (Goal Directed Therapy)
HCO³⁻	Bicarbonato
GrE	Grupo de Estudio
GrC	Grupo de Control
IC	Índice Cardíaco
K	Constante
l	Litros
lpm	Latidos por minuto
min	Minutos
mmHg	Milímetros de mercurio
ml	Mililitros
mmol	Milimoles

m²	Metros cuadrados
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAO	Presión aórtica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PCA	Peso Corporal Actual
PCE	Peso Corporal Estimado
Pm	Presión media
PEEP	Presión Pulmonar Teleespiratoria (Positive End Espiratory Pressure)
PFC	Plasma Fresco Congelado
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity
PP	Presión de Pulso
Ppk	Presión pico
Ppl	Presión plateau
PPmáx	Presión de Pulso máxima
PPmín	Presión de Pulso mínima
PSA	Área Pulsatil Sistólica
PTD	Presión Telediastólica
PVC	Presión Venosa Central
r	Radio
rpm	Respiraciones por minuto
RVS	Resistencia Vasculat Sistémica
SpO₂	Saturación de oxígeno por pulsioximetría
Tb	Temperatura de la sangre
Ti	Temperatura del marcador
TDTP	Termodilución Transpulmonar
TPLD	Dilución Transpulmonar de Litio
TrO₂	Transporte de oxígeno
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
URPA	Unidad de Recuperación Post-Anestésica
Vi	Volumen inyectado
VE	Volumen minuto espirado

VPP	Variación de la Presión de Pulso
VO₂	Consumo de Oxígeno
VS	Volumen sistólico
VSmax	Volumen sistólico máximo
VSmin	Volumen sistólico mínimo
VT	Volumen Corriente
VVS	Variación del Volumen Sistólico
ZA	Impedancia Aórtica

RESUMEN

ABSTRACT

ABSTRACT**Introduction**

Several single-center studies and meta-analyses have shown that perioperative goal-directed therapy may significantly improve outcomes in general surgical patients. We hypothesized that using a treatment algorithm based on pulse pressure variation, cardiac index trending by radial artery pulse contour analysis, and mean arterial pressure in a study group, would result in reduced complications, reduced length of hospital stay and quicker return of bowel movement postoperatively in abdominal surgical patients, when compared to a control group.

Methods

160 patients undergoing elective major abdominal surgery were randomized to the Study Group (79 patients) or to the Control Group (81 patients). In the Study Group hemodynamic therapy was guided by pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure. In the Control Group hemodynamic therapy was performed at the discretion of the treating anesthesiologist. Outcome data were recorded up to 28 days postoperatively.

Results

The total number of complications was significantly lower in the Study Group (72 vs. 52 complications, $p = 0.038$). In particular, infectious complications were significantly reduced (Study Group: 13 vs. Control Group: 26 complications, $p = 0.023$). There were no significant differences between the two groups for return of bowel movement (Study Group: 3 vs. Control Group: 2 days postoperatively, $p = 0.316$), duration of post anesthesia care unit stay

(Study Group: 180 vs. Control Group: 180 minutes, $p = 0.516$) or length of hospital stay (Study Group: 11 vs. Control Group: 10 days, $p = 0.929$).

Conclusions

This multi-center study demonstrates that hemodynamic goal-directed therapy using pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure as the key parameters leads to a decrease in postoperative complications in patients undergoing major abdominal surgery.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

A pesar de que en Europa la atención quirúrgica y anestésica tiene un alto nivel de calidad, la tasa de mortalidad perioperatoria todavía sigue siendo elevada [1]. El objetivo de la terapia guiada por objetivos (GDT), basada en la administración de líquidos y fármacos inotrópicos para mantener el gasto cardíaco dentro del rango fisiológico, es reducir las complicaciones perioperatorias y esta estrategia podría incluso llegar a reducir la morbilidad y mortalidad perioperatoria [2].

Múltiples estudios unicéntricos han demostrado que la GDT durante el perioperatorio puede mejorar significativamente la evolución de los pacientes, sobre todo en aquellos sometidos a cirugía abdominal [3-5], así como también a cirugía ortopédica [6] y traumatológica [7,8]. Todos estos estudios son unicéntricos lo que hace que sean muy divergentes entre ellos y por tanto que los meta-análisis sean difíciles de interpretar [9].

La GDT tiene como objetivo mejorar la función cardiovascular, manteniendo un aporte de oxígeno adecuado a la demanda tisular durante toda la intervención; así el déficit de oxígeno tisular, debido a causas hemodinámicas se puede evitar y/o corregir rápidamente.

En clínica sabemos que los parámetros hemodinámicos habituales, tales como la frecuencia cardíaca o la presión arterial media (MAP), se mantienen relativamente sin cambios a pesar de producirse alteraciones en el flujo

sanguíneo, es por eso que se consideran indicadores poco sensibles para detectar hipovolemia [10] o cambios en el índice cardíaco (IC) [11]. La GDT está orientada a detectar de forma temprana la hipovolemia y la hipoperfusión, con el fin de dar una respuesta lo más rápida posible.

La medición del flujo sanguíneo, por ejemplo con el gasto cardíaco (GC), se ha asociado tradicionalmente con el uso de monitorización invasiva, como puede ser el catéter de arteria pulmonar o el uso de la termodilución transpulmonar, o algo menos invasiva, como el Doppler esofágico. Recientemente hay disponibles en el mercado dispositivos mínimamente invasivos que miden el GC mediante el análisis del contorno de la onda de pulso, basado en la señal de presión en la arteria radial [12-15]. Aunque estos dispositivos presentan menor precisión en comparación con los "gold standard" de termodilución, su capacidad para evaluar los cambios en el GC es prometedora [16]. Además, también monitorizan la variación de la presión del pulso (VPP), que refleja los cambios cíclicos en la precarga inducidos por la ventilación mecánica. La VPP ha demostrado suficiente capacidad para predecir la respuesta a una carga de volumen en diferentes grupos de pacientes de alto riesgo quirúrgico, permitiendo así evitar la innecesaria y potencialmente perjudicial carga de volumen [17-22]. Cuando la GDT está basada en la VPP también se ha demostrado una mejora en la evolución de los pacientes [23,24].

A continuación hacemos, a modo de recordatorio, una breve revisión de la fisiopatología del sistema cardiovascular y de las diferentes técnicas de

monitorización hemodinámica para comprender cómo podemos optimizar el gasto cardíaco con la intención de disminuir las complicaciones perioperatorias.

1. SISTEMA CARDIOVASCULAR. FISIOPATOLOGÍA

El objetivo principal del sistema cardiovascular es facilitar el aporte de oxígeno adecuado a los tejidos, para cubrir sus necesidades metabólicas. Por lo tanto la administración de volumen tiene como objetivo mantener una perfusión tisular apropiada para asegurar una correcta oxigenación de los tejidos. La hipovolemia, así como también la hipervolemia, pueden disminuir la presión de perfusión tisular, resultando en una disfunción orgánica.

Las variables hemodinámicas de las que depende el gasto cardíaco son la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico; a su vez, el volumen sistólico depende de la precarga, postcarga y contractilidad [2].

Precarga

La precarga se define como la carga del corazón antes de la sístole; está determinada por la longitud de la fibra cardíaca antes de su contracción, y a su vez esta longitud depende del volumen de llenado cardíaco. A mayor volumen de llenado, mayor elongación. Basándonos en la ley de Frank-Starling, existe relación directa entre el grado de elongación de la fibra miocárdica en la diástole y el subsiguiente acortamiento en la sístole. Esta relación se debe a que con el estiramiento de la fibra se produce una pequeña elongación del

sarcómero, con lo que aumenta el número de lugares de interacción entre actina y miosina.

Según la ley de Frank-Starling, manteniendo una frecuencia cardíaca constante, el gasto cardíaco es directamente proporcional a la precarga hasta un punto a partir del cual, aunque aumenten las presiones de llenado ventricular administrando volumen, el gasto cardíaco no sólo no aumentará, sino que incluso en determinadas circunstancias podría llegar a descender.

En la curva de Frank-Starling se pueden diferenciar dos segmentos: una zona precarga-dependiente en la que el aumento de la precarga con la administración de fluidos, se correlaciona de forma lineal con un aumento del volumen sistólico y una zona precarga independiente en la que el aumento de precarga apenas se correlaciona con incremento del gasto cardíaco.

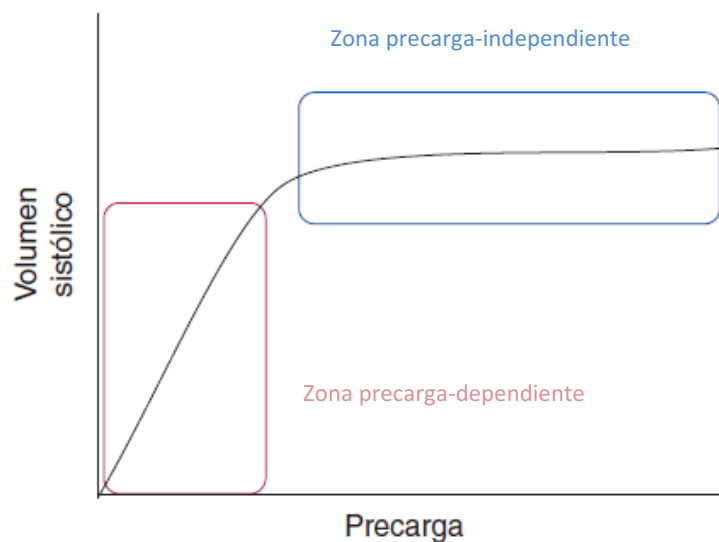


Figura 1. Curva de Frank Starling

Las células miocárdicas cuando se estiran aumentan su afinidad por el calcio y, secundariamente aumenta la contractilidad miocárdica, pero por limitaciones anatómicas y estructurales llega un punto en el que el corazón no puede distenderse más. Si se produce una sobredistensión miocárdica, como ocurre en las miocardiopatías dilatadas, se produce una pérdida de contractilidad por alteración estructural de los miocitos ocasionando un descenso en el gasto cardíaco.

Postcarga

Se puede definir la postcarga como la resistencia que se opone al vaciado del corazón. En un individuo sano, equivale a la tensión de la pared ventricular durante la sístole; esa tensión es la que se ha de superar para producirse la eyección sistólica ventricular. El gasto cardíaco está inversamente relacionado con la postcarga. Suponiendo que el ventrículo fuera esférico, la ley de Laplace podría expresar la tensión de la pared ventricular de la siguiente manera:

$$\text{Tensión} = \text{presión cavitaria} \times (\text{radio de la cavidad}/2) \times \text{espesor de la pared}$$

Así, un ventrículo dilatado de radio elevado y poco grosor de la pared tiene una postcarga elevada, mientras que la hipertrofia concéntrica la tendría reducida al aumentar el espesor pero no el radio.

Los principales determinantes de la presión ventricular durante la sístole son, la fuerza de contracción ventricular, la distensibilidad de las paredes de la aorta y la resistencia vascular sistémica. La manera más precisa de evaluar la postcarga es la medida de la presión (o el volumen) al final de la sístole, que depende de

todos los factores relacionados con la postcarga. Sin embargo en la práctica clínica, dado que la distensibilidad aórtica suele ser constante en un mismo paciente en un cierto momento, podemos asumir que la resistencia vascular sistémica (RVS) es una imagen de la postcarga y es fácil de calcular mediante la siguiente fórmula:

$$RVS = (PAM - PVC)/GC$$

Contractilidad cardíaca

Es la capacidad intrínseca del músculo cardíaco para bombear la sangre en condiciones de precarga y postcarga constantes. Puede ser modulada tanto por factores humorales como nerviosos.

Se relaciona con la velocidad de acortamiento del miocardio que, a su vez, depende del contenido intracelular de calcio y de proteínas musculares como la proteincinasa [25].

2. ESTRATEGIAS DE MANEJO HEMODINÁMICO: ENFOQUE LIBERAL VS RESTRICTIVO

La primera línea de actuación en el manejo hemodinámico perioperatorio es la adecuación del gasto cardiaco. Varios estudios han demostrado que después de una intervención quirúrgica, el estado final de los pacientes depende entre otras variables, del líquido intraoperatorio administrado así como del manejo hemodinámico intraoperatorio [26-31]. Es pues un reto para los anestesiólogos el equilibrar de forma adecuada la administración de líquidos intravenosos,

fármacos vasoactivos y fármacos inotrópicos para mantener un gasto cardíaco adecuado [32].

En los últimos años, esta circunstancia ha dado lugar a dos enfoques diferentes de manejo hemodinámico: la administración restringida o por el contrario la administración liberal de fluidos. La hipovolemia, con el subsiguiente GC reducido, puede dar lugar a efectos adversos que van desde una leve disfunción orgánica al fracaso multiorgánico e incluso la muerte. Por el contrario, la administración liberal de líquido puede inducir edema intersticial y perjudicar las funciones pulmonares, cardíacas y/o gastrointestinales, lo que contribuye a aumentar las complicaciones postoperatorias y a una recuperación más prolongada [33].

A día de hoy sigue sin haber una definición cuantitativa estandarizada de ninguno de los dos modelos y en la literatura médica actual sólo hay ejemplos heterogéneos, que dan idea de lo confusa que es la situación [2,34-38]. Actualmente se puede afirmar, que la administración de una carga de volumen sin la orientación adecuada es una estrategia equivocada. En un paciente quirúrgico de alto riesgo que se somete a una cirugía de riesgo intermedio, la medicina basada en la evidencia apoya la aplicación de una fluidoterapia dirigida por objetivos [39], donde la administración de fluidos se guía mediante parámetros macro-hemodinámicos con el objetivo de maximizar el aporte de oxígeno y evitar la deuda de oxígeno [2].

3. FLUIDOTERAPIA GUIADA POR OBJETIVOS (GOAL DIRECTED THERAPY -GDT-)

La fluidoterapia guiada por objetivos (GDT) es un tratamiento hemodinámico basado en la infusión de fluidos y fármacos inotrópicos, con el intento de alcanzar objetivos fisiológicos relacionados con el flujo sanguíneo [33]. Este régimen se aplica con el objetivo de llegar a valores normales o supranormales de gasto cardíaco y aporte de oxígeno (DO_2), para prevenir la disfunción orgánica cuando aumenta la demanda de oxígeno tisular o se reduce el aporte [40].

El enfoque mediante GDT más conocido fue el propuesto por el estudio de Rivers et al., en el que los autores utilizaron la presión venosa central, la presión arterial media, el lactato sérico y la saturación de oxígeno venoso mixto, como objetivos dentro de un algoritmo de actuación para optimizar el fallo hemodinámico precoz en pacientes sépticos [41].

La fluidoterapia dirigida por objetivos en el periodo perioperatorio exige la aplicación de tecnología para poder medir el gasto cardíaco y adecuarlo a las demandas presentes. Como mínimo, las intervenciones deben ir dirigidas a aumentar el flujo sanguíneo para que coincida con las demandas existentes, y la efectividad de estas intervenciones debe ser reevaluada de forma continua. Para obtener unos resultados óptimos es necesario aplicar esta estrategia de manera temprana antes de que se genere el daño orgánico [34,42]. Si se realiza tardíamente es ineficaz e incluso puede llegar a ser perjudicial [43].

La necesidad de la medida del GC es evidente porque el manejo hemodinámico perioperatorio basado en métodos convencionales como la presión arterial media, la frecuencia cardíaca, la presión venosa central (PVC), o la observación de la diuresis no es adecuado para guiar la fluidoterapia. Son parámetros consolidados por el tiempo, fáciles de medir, pero en realidad hoy sabemos que no permiten evaluar la inestabilidad hemodinámica ni son válidos para saber cuál es la causa de dicha inestabilidad [2,42,44].

La PA se ha visto que no tiene correlación con el transporte de oxígeno y que para una misma PAM el transporte de oxígeno puede ser normal o estar aumentado o disminuido [45]. La PVC muestra una pobre correlación con el volumen sanguíneo [46] por lo que no es un parámetro adecuado para detectar de forma fiable la hipovolemia, ni puede detectar una hipoxia tisular de forma precoz. Por otra parte, los cambios de la PVC después de la administración intravenosa de volumen no permiten evaluar cambios en el volumen sistólico o gasto cardíaco [16]. Por tanto, la PVC no puede tomarse aisladamente para evaluar la hemodinámica y menos para guiar el manejo de la fluidoterapia.

Por todo esto, el manejo hemodinámico se evalúa de forma más adecuada mediante la monitorización continua del gasto cardíaco, puesto que el gasto cardíaco es el determinante primario que se modifica según las necesidades de oxígeno tisular para satisfacer las necesidades metabólicas, [2].

Se denomina gasto cardíaco (GC) a la cantidad de sangre que es expulsada por el corazón en un minuto:

$$\text{GC} = \text{volumen sistólico (VS)} \times \text{frecuencia cardíaca (FC)}$$

Los valores normales de gasto cardíaco en un adulto sano se sitúan en torno a 4-6,5 l/min en reposo (si lo indexáramos a la superficie corporal sería el índice cardíaco, unos 2,5 l/min por m² de superficie corporal). No obstante, el gasto cardíaco, es el principal determinante del transporte de oxígeno en el organismo ($TrO_2 = GC \times CaO_2$), adaptándose en cada momento a las necesidades del mismo, por lo que un único valor dentro del intervalo de normalidad no es indicativo de que la función cardíaca sea suficiente, por lo tanto la evaluación de la tendencia del gasto cardíaco es a menudo más importante que la determinación de un único valor absoluto [47].

En el enfermo crítico, debido al propio proceso desencadenante de la enfermedad, presenta unas demandas de oxígeno anormales y un gasto cardíaco en rango normal puede ser insuficiente en una situación de elevada demanda. En ese momento la determinación de una saturación venosa de oxígeno disminuida y un lactato elevado orientan sobre la presencia de un déficit de aporte y hay que valorar la necesidad de incrementar la hemoglobina para aumentar el contenido arterial de oxígeno ($CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SHbO_2$).

La alternativa a la transfusión, en caso de Hb en rango tolerable, es aumentar el GC para aumentar el aporte de oxígeno. Pero aquí surge la pregunta clave de si el GC va a aumentar si se aumenta la precarga con infusión de líquidos. La respuesta la ofrecen las llamadas variables hemodinámicas funcionales.

Estos parámetros dinámicos funcionales de respuesta a fluidos, que se obtienen a partir de las interacciones cardiopulmonares en los pacientes sometidos a

anestesia general y ventilación mecánica controlada, son superiores a los indicadores estáticos como la presión venosa central. Su objetivo es predecir un aumento en el gasto cardíaco inducido por la expansión de la volemia, antes de que en realidad se lleve a cabo la expansión [48].

Las variables hemodinámicas funcionales más utilizadas son la variación de volumen sistólico y la variación de presión de pulso. La variación del volumen sistólico es un fenómeno natural por el que, a causa de las variaciones en la presión intratorácica secundarias a la ventilación con presión negativa (respiración espontánea), la presión del pulso arterial disminuye durante la inspiración y aumenta durante la espiración. Variaciones mayores de 10 mmHg se denominan pulsos paradójicos. El rango normal de variación en pacientes con respiración espontánea se establece entre 5 y 10 mmHg.

El pulso paradójico invertido es el mismo fenómeno pero a la inversa, produciéndose éste en ventilación mecánica controlada. La presión arterial aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración debido a los cambios en la presión intratorácica secundarios a la ventilación por presión positiva. Además de pulso paradójico invertido, también se conoce simplemente como pulso paradójico, variación de la presión sistólica o variación de la presión del pulso. Normalmente, la VVS se calcula con la siguiente fórmula [49]:

$$(VSmáx - VSmín)/VS \text{ medio}$$

De modo equiparable se obtiene la variación de la presión del pulso (VPP):

$$(PPmáx - PPMín)/PP \text{ media}$$

Por tanto, podemos decir que el valor absoluto del gasto cardíaco no es importante para llevar a cabo la optimización de fluidos, son importantes sus cambios relativos, para conocer en qué posición de la curva de Frank Starling se encuentra el paciente; la Variación de la Presión de Pulso (VPP) puede predecir estos cambios, incluso en ausencia de monitorización del gasto cardíaco [48].

Estos parámetros dinámicos de respuesta a fluidos basados en interacciones cardiopulmonares, tienen varias limitaciones que deben ser expresadas claramente antes de que puedan ser utilizados de manera adecuada en el ámbito clínico. Para el uso de la Variación del Volumen Sistólico (VVS) y/o la VPP, los pacientes deben estar bajo ventilación mecánica controlada ya que hasta ahora los estudios no han podido demostrar que puedan predecir la respuesta de fluidos en pacientes con respiración espontánea [50-52], la frecuencia respiratoria debe ser menor de 35 rpm, el volumen corriente debe ser igual o mayor de 8 ml/kg de peso ideal, el ratio frecuencia cardíaca/frecuencia respiratoria menor de 3, en pacientes sin fallo cardíaco derecho y con una buena señal de onda arterial.

Hay que concluir diciendo que en ausencia de una VVS (o VPP) que indique una adecuada respuesta a fluidos (aumento del GC) habrá que pensar en otras alternativas como el uso de agentes inotrópicos.

4. TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

Básicamente hay dos indicaciones importantes para la aplicación de la monitorización hemodinámica avanzada: El paciente hemodinámicamente inestable, el cual requiere un control estricto para guiar la fluidoterapia y el tratamiento con catecolaminas; y el paciente de alto riesgo que se somete a una cirugía mayor, lo que supone un riesgo elevado de inestabilidad hemodinámica: la monitorización se utiliza en el periodo perioperatorio para iniciar una terapia hemodinámica preventiva con el fin de prevenir complicaciones y la disfunción orgánica, influyendo positivamente en la evolución postoperatoria [47].

Existen diferentes técnicas para la monitorización del volumen sistólico y el gasto cardíaco. Ya que el gasto cardíaco es el principal determinante del aporte de oxígeno tisular, cualquier técnica de monitorización utilizada para guiar la fluidoterapia debe medir el gasto cardíaco [32,53]. El objetivo de los diferentes dispositivos no solo es la estimación del GC, sino principalmente proporcionar una herramienta de diagnóstico para la predicción de la respuesta a una infusión intravascular de fluido [48].

En 1887, Fick describe la primera fórmula para calcular el gasto cardíaco, basada en el contenido arterial de oxígeno (CaO_2), el contenido de oxígeno en sangre venosa mixta (CvO_2), y el consumo de oxígeno (VO_2):

$$GC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

Si bien el método es preciso, la necesidad de invasividad para obtener estos parámetros ha hecho que en la práctica clínica se sustituya por otras técnicas menos invasivas [54].

El dispositivo ideal para la monitorización de la fluidoterapia debe ser rápido en el tiempo de respuesta, preciso, reproducible, de bajo coste, validado para la práctica clínica, no invasivo, capaz de detectar artefactos, y debe permitir trabajar de forma independiente desde el ventilador [48,55].

Durante mucho tiempo, el gold estándar para la medición del gasto cardíaco fue el catéter de arteria pulmonar con termodilución intermitente, sin embargo en la práctica clínica el uso del catéter de la arteria pulmonar se ha reducido drásticamente debido a que varios estudios han sugerido que su uso no mejora los resultados, e incluso en algunos casos empeora la evolución de los pacientes por las posibles complicaciones [48].

A continuación vamos a hacer una pequeña descripción de los diferentes métodos de monitorización hemodinámica disponibles actualmente.

4.1 CATÉTER DE ARTERIA PULMONAR

El catéter de arteria pulmonar (CAP) ha estado disponible como dispositivo central de monitorización hemodinámica desde la década de los 70, durante más de 40 años. El CAP proporciona información en tiempo real sobre 3 variables hemodinámicas clave: presiones vasculares intracardíacas e intratorácicas, por lo tanto de precarga, el gasto cardíaco y la saturación venosa mixta de oxígeno [56-61]. Estas variables hemodinámicas permiten cálculos de

aporte y consumo de oxígeno y de resistencias vasculares pulmonares y sistémicas [62].

EL GC se calcula a partir de la curva de termodilución mediante la ecuación de Stewart-Hamilton:

$$GC = \frac{\text{Cantidad de trazador}}{\int_0^{\infty} \text{concentración de trazador} \times dT}$$

Se inyecta un bolo de solución salina a una temperatura más baja que la de la sangre a través de la vía situada en la aurícula derecha. El fluido se mezcla con la sangre, produciendo un cambio de temperatura que se detecta por medio de un termistor situado en la punta distal del catéter de flotación pulmonar en la arteria pulmonar. El termistor determina el cambio de temperatura y calcula electrónicamente el gasto cardíaco. En los casos de insuficiencia tricuspídea grave, el retorno de sangre a la aurícula atenúa el cambio de temperatura, y el valor de gasto cardíaco, por lo tanto puede estar infraestimado. Por el contrario, en presencia de cortocircuitos intracardiacos, el valor de gasto cardíaco puede estar sobrestimado [54].

Se suponía que los valores numéricos de estos parámetros hemodinámicos servían para guiar la fluidoterapia, y en última instancia reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico, por lo que a mediados de la década de 1980 entre el 20-40% de los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se monitorizaban con CAP. El CAP ha sido objeto de fuertes críticas en las

últimas 3 décadas, debido a la falta de eficacia en múltiples ensayos clínicos. Sorprendentemente, en la actualidad no hay ningún protocolo de fluidoterapia guiada por objetivos que utilice el CAP [55].

Los dispositivos de monitorización hemodinámica menos invasivos, entre ellos el doppler transesofágico y el análisis del contorno de la onda de presión arterial, han ganado mayor popularidad como alternativas tecnológicas al CAP para la monitorización hemodinámica ya que proporcionan información adecuada para permitir el manejo hemodinámico sin asociarse a un aumento de la morbimortalidad [55].

4.2 LA BIOIMPEDANCIA Y BIOREACTANCIA

Las mediciones de gasto cardíaco por bioimpedancia, descritas por Nyboer en 1959, se basan en la aplicación de corriente alterna de baja amplitud y a alta frecuencia en el tórax. Los cambios pulsátiles en la conductividad eléctrica inducidos por las variaciones cíclicas de volumen de sangre circulante se registran a través de electrodos en la piel. El volumen sistólico se obtiene al aplicar diferentes modelos matemáticos con respecto a la aorta y otras estructuras cardíacas. Aunque ésta sea una técnica atractiva ya que es completamente no invasiva, diferentes estudios muestran resultados contradictorios [63,64]. Estos problemas pueden estar relacionados principalmente con problemas en la detección de la señal y en la calidad de los algoritmos utilizados en los dispositivos disponibles comercialmente.

En contraste con la bioimpedancia, que evalúa los cambios de amplitud de la señal eléctrica, la biorreactancia, desarrollada por Keren et al., analiza los cambios de frecuencia eléctrica causada por los cambios en el volumen de sangre aórtica en la aorta descendente. Esta característica pretende minimizar los artefactos de señal mediante la reducción del "ruido" para proporcionar lecturas de gasto cardíaco más fiables. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la precisión de estos sistemas en pacientes hemodinámicamente inestables no es adecuada [65,66].

4.3 REINHALACIÓN PARCIAL DE CO₂

Se aplica el principio de Fick modificado para evaluar el gasto cardíaco [67]. En lugar de medir la captación y consumo de CO₂, se analizan la producción y eliminación de CO₂. Los sensores de medición de flujo, presión y concentración de CO₂ en las vías respiratorias, están conectados al tubo endotraqueal junto a un bucle de reinhalación en pacientes ventilados mecánicamente.

Cada 3 minutos se inicia una reinhalación parcial y el gasto cardíaco se calcula a partir de mediciones antes y durante la nueva respiración [47].

4.4 DOPPLER ESOFÁGICO

Los dispositivos de doppler esofágico evalúan el flujo sanguíneo en la parte torácica de la aorta descendente.

El análisis matemático mediante la integral del espectro de velocidad en el tiempo da una distancia (cm) conocida como la distancia latido (DL), que se

puede interpretar como la longitud de la columna de sangre que pasa por un punto dado, en el curso de un ciclo cardíaco. Posteriormente, y suponiendo que el punto en el que se calcula el espectro de velocidad, tiene una serie de características geométricas concretas (asumiendo el sistema cardiovascular aórtico como circular), podemos calcular el área de la sección correspondiente (AS), ya sea a través de medición directa (suponiendo la geometría circular, $AS = \pi \times r^2$) o estimada a partir de bases de datos de población [54]. Con todas estas variables podemos entonces calcular el volumen sistólico y el gasto cardíaco con las siguientes fórmulas:

$$\text{Fórmula de cálculo del volumen sistólico: } VS \text{ (cm}^3\text{)} = AS \text{ (cm}^2\text{)} \times DL \text{ (cm)}$$

$$\text{Fórmula de cálculo del gasto cardíaco: } GC = VS \text{ (cm}^3\text{)} \times FC \text{ (min}^{-1}\text{)}$$

A pesar de su éxito en la aplicación clínica, hay que tener en cuenta algunas de sus limitaciones: debido a que la medición del flujo se obtiene de dentro de la aorta descendente, los algoritmos matemáticos deben suponer una partición fija entre el flujo de sangre cefálica y caudal para calcular el gasto cardíaco total. Sin embargo, en diferentes situaciones clínicas y en cambios hemodinámicos bruscos la relación puede cambiar y dar lugar a error en la medición del gasto cardíaco.

Aparentemente, sólo son posibles mediciones intermitentes y se requiere de un considerable nivel de experiencia para obtener resultados aceptables [47].

4.5 ANÁLISIS DE ONDA DE PULSO

En los últimos años el concepto de que el desacoplamiento aporte-demanda (la deuda) de oxígeno conduce a un aumento de la incidencia de complicaciones postoperatorias (infecciones, disfunción orgánica, etc) ha llevado a muchos fabricantes a desarrollar dispositivos hemodinámicos de medida del GC menos invasivos. Los más utilizados son los que emplean el análisis no calibrado del contorno de la onda de pulso, una técnica desarrollada a partir del algoritmo original descrito por Wesseling [68], que calcula el gasto cardíaco mediante la evaluación del área de debajo de la curva de presión arterial. Estos dispositivos, analizan de forma continua el gasto cardíaco y parámetros derivados, son fáciles de usar y poco invasivos.

El análisis de la curva de presión arterial se basa en el concepto de que el contorno de la onda de presión arterial es proporcional al volumen sistólico. El análisis logarítmico de la onda de pulso latido a latido convierte la señal de presión arterial en volumen. Puesto que la presión de pulso es proporcional al volumen de eyección y la elasticidad de la aorta, el sistema correlaciona las variaciones en la presión arterial con los cambios en el volumen de eyección, siempre que la resistencia aórtica permanezca constante. El análisis está fuertemente influenciado por la impedancia aórtica.

El origen de este método se basa en el efecto Windkessel clásico descrito por Otto Frank en 1899, que describe la interacción entre el volumen de eyección sistólico y la compliancia arterial. Durante la sístole, se produce un aumento de la presión, ocasionando una distensión de arterial que actúa como reservorio

de sangre, que después es empujada por la propia retracción de las paredes arteriales cuando disminuye la presión durante la diástole. Por lo tanto, el efecto Windkessel amortigua la fluctuación de la presión arterial y ayuda en la perfusión tisular durante la diástole.

Análisis del contorno de la onda de pulso arterial

Wesseling et al. desarrollaron una técnica para analizar el contorno de la onda de pulso, basado en un modelo de transmisión lineal del árbol arterial. En este modelo, el volumen sistólico está relacionado con el área sistólica pulsátil (PSA) y la impedancia aórtica (Z_A) por la siguiente ecuación:

$$VS = APS/Z_A$$

$$APS = \{PAO(t) - P_{TD}\}dt$$

donde $P_{AO}(t)$ es la presión aórtica en el tiempo t y P_{TD} es la presión telediastólica.

Si bien el área pulsátil sistólica (PSA) se puede calcular a partir del área bajo la curva, no hay métodos directos simples para establecer el valor apropiado de la impedancia aórtica (Z_A). Por lo tanto, en un modelo Wesseling avanzado, la presión arterial media, frecuencia cardíaca y la edad del paciente se utilizan como factores de corrección a través de modelos de regresión lineal, con el fin de obtener el área de la sección transversal de la aorta, necesaria para el cálculo de la impedancia. Por último, se requiere un factor de calibración, que se obtiene mediante la comparación del gasto cardíaco derivado del análisis del

contorno de la onda de pulso arterial en comparación con el gasto cardíaco obtenido a través de termodilución en el mismo paciente.

4.5.1 Análisis de la onda de pulso calibrado

El primer dispositivo calibrado que se introdujo en la práctica clínica fue el sistema PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania), que se basa en el enfoque de Wesseling [69] mediante termodilución transpulmonar.

La termodilución transpulmonar (TPTD) es una variante del principio de termodilución utilizado en el catéter en la arteria pulmonar y que encontró sitio en la práctica clínica como una evolución del método de doble indicador, finales de 1990. TPTD requiere un catéter venoso central conectado externamente a un sensor que mide la temperatura de la solución inyectada, y de un catéter arterial central (femoral o axilar) que además de medir la presión arterial está equipado con un sensor de temperatura en su punta distal. La inyección venosa central de solución salina fría produce cambios de temperatura de la sangre que se miden por el termistor arterial obteniendo el gasto cardíaco basado en una versión modificada de la ecuación desarrollada por Stewart-Hamilton [54]:

$$GC = \frac{(T_b - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_b \times dt}$$

GC=gasto cardíaco; Vi=volumen inyectado; Tb=temperatura de la sangre; Ti=temperatura del marcador; K=constante; Tb(t) dt=cambio de la temperatura de la sangre en función del tiempo.

Recientemente se ha comercializado un dispositivo similar, el sistema EV1000/VolumeView (Edwards Life Sciences, en Irvine, Estados Unidos). Este dispositivo también utiliza la termodilución transpulmonar para la calibración, y el volumen sistólico y gasto cardíaco se evalúan a través de una combinación del enfoque de Wesseling y Windkessel.

Un tercer dispositivo calibrado, es el sistema LiDCOplus (LiDCO Group Plc, Londres, Reino Unido), que se basa en la técnica de dilución transpulmonar de litio (TPLD) descrita por Linton en 1993. Una inyección mínima de cloruro de litio en cualquier vena genera una concentración plasmática progresiva de este indicador cuya curva se mide por un sensor selectivo colocado en cualquier vía arterial y que es proporcional al GC.

La elección de litio como un indicador es debido al hecho de que este elemento no se encuentra en el torrente sanguíneo (excepto en pacientes que reciben tratamiento con sales de litio), por lo tanto cantidades mínimas de litio (0,002-0,004 mmol / kg) generan una señal suficiente, debido a la ausencia de ruido de fondo. Estas pequeñas cantidades de litio inyectadas en el torrente sanguíneo no implican ninguna actividad terapéutica ni riesgos de toxicidad [54].

El sensor lee el cambio de voltaje sanguíneo durante un período de tiempo y genera una curva que, al ser conocida la cantidad de litio, se utiliza para calcular el gasto cardíaco por medio de la siguiente ecuación:

$$GC = (dosis\ litio \times 60) / [área \times (1 - PCV)] \text{ l/ min}$$

4.5.2 Análisis de la onda de pulso sin calibrar.

En contraste con los dispositivos calibrados, los dispositivos de análisis de onda de pulso sin calibración estiman el gasto cardíaco mediante el registro de onda de pulso a través de un catéter arterial convencional y el uso de nomogramas basados en algoritmos matemáticos para estimar el gasto cardíaco. Tanto el sistema de monitorización FloTrac / Vigileo, como el dispositivo Pulsioflex (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania), necesitan de un transductor electro-mecánico específico [70]. El sistema LiDCOrapid no necesita de un transductor extra, utilizando la curva de PA invasiva del monitor de cabecera. Todos ellos pueden ser calibrados manualmente introduciendo un valor de gasto cardíaco externo de referencia medido por otras técnicas.

Cuando no disponemos de un catéter arterial, se pueden utilizar los dispositivos completamente no invasivos. El dispositivo ccNexfin (BMEYE BV, Amsterdam, Países Bajos), evalúa el gasto cardíaco mediante pletismografía fotoeléctrica, demostrando poca precisión pero una excelente capacidad de evaluación de tendencias [71]. Otro dispositivo similar, es el sistema CNAP (CNSystems, Graz, Austria) [47].

De los diferentes métodos de medición de gasto cardíaco existentes, para el desarrollo de este estudio decidimos utilizar el análisis de onda de pulso arterial mediante el dispositivo Pulsioflex (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania), ya que es mínimamente invasivo y fácil de utilizar, además de que se considera un método con bastante precisión para la medición de tendencias.

5. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

En el periodo perioperatorio, la hipovolemia y la reducción del gasto cardíaco desencadenan una vasoconstricción musculocutánea y esplácnica, que causa hipoxia tisular debilitando la función de barrera y la respuesta inmunológica de la mucosa intestinal [33,72,73]. El fallo de la barrera intestinal puede conducir a una sepsis, mediada por la translocación bacteriana [76]. Además, la lesión intestinal por isquemia-reperfusión, deteriora notablemente el tejido linfoide asociado al intestino, debilitando aún más la inmunidad de la mucosa extraintestinal y por lo tanto contribuyendo al aumento de la susceptibilidad del paciente a las infecciones en el periodo postoperatorio [73,74].

La infección de la herida quirúrgica es una de las complicaciones postquirúrgicas más habituales, contra ello una de las defensas más importantes es la oxidación por parte de los neutrófilos es una de. Dado que el oxígeno es el sustrato para la defensa oxidativa de los neutrófilos, la tasa de muerte bacteriana depende de la oxigenación de los tejidos, por lo tanto el riesgo de infección de la herida quirúrgica es inversamente proporcional a la oxigenación del tejido [75]. La oxigenación tisular también ocupa un papel importante en la reparación de tejidos y la cicatrización de heridas [76,77].

La infección de la herida quirúrgica se ve influenciada por otros factores: la hipotermia leve triplica el riesgo de infección mediante la reducción de la oxigenación del tejido, pero por el contrario, el oxígeno suplementario perioperatorio reduce a la mitad el riesgo de infección al aumentar la oxigenación tisular [33,78]. Cabe destacar que entre los pacientes quirúrgicos,

el riesgo de adquirir infecciones hospitalarias es significativamente mayor, incluso aquellas no relacionada con el sitio quirúrgico siendo las más frecuentes la neumonía y las infecciones urinarias [40].

Una hipovolemia persistente se asocia con una hipoperfusión tisular, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y fallo multiorgánico. Por otra parte, la sobrecarga hídrica se asocia con edema, íleo, náuseas y vómitos postoperatorios, complicaciones pulmonares y aumento de la demanda energética en el miocardio [79].

Una fluidoterapia dirigida por objetivos, encaminada a optimizar el aporte de oxígeno a los tejidos, conservando o aumentando el gasto cardíaco, puede preservar la función microbicida de las células inmunitarias, proteger frente la disfunción orgánica por hipoperfusión perioperatoria, y evitar el fracaso de la barrera intestinal y el deterioro del tejido linfoide asociado al intestino [40]. Además se ha demostrado que la administración intravenosa de fluidos y de fármacos inotrópicos guiados mediante monitorización hemodinámica no se ha asociado con un aumento de la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos y que la aplicación temprana de la GDT se asocia con una reducción total del número de eventos cardiovasculares adversos, en particular arritmias. A pesar de ello hay que remarcar que la mayoría de estos estudios se han realizado exclusivamente en el periodo intraoperatorio, sólo unos pocos han analizado el periodo postoperatorio inmediato o perioperatorio (incluyendo la cirugía y las primeras 24 horas del postoperatorio) [80].

A pesar del uso de cargas intravenosas de fluidos y fármacos inotrópicos en pacientes de alto riesgo quirúrgico, con reserva cardiopulmonar limitada, la incidencia de edema pulmonar agudo e isquemia miocárdica aguda no se ha visto incrementada. Los monitores de gasto cardíaco menos invasivos se asocian con una disminución de las arritmias y de las complicaciones cardiovasculares en general, estando relacionado con la complejidad del Catéter de Arteria Pulmonar [81].

La optimización de la fluidoterapia perioperatoria con el uso de la variación del volumen sistólico no sólo muestra una mejora sustancial en la morbilidad, sino que también se asocia a un beneficio económico. El ahorro promedio observado en los costes generales de la atención postoperatoria (atención clínica, tratamientos antiinfecciosos, estancia en el hospital...) compensa la inversión necesaria para llevar a cabo la monitorización intraoperatoria y la estrategia de la GDT [82].

En conclusión, la morbimortalidad de los pacientes en el perioperatorio es más alta de lo esperable [1]. Para intentar disminuir las complicaciones en el perioperatorio, debemos de utilizar una estrategia preventiva de monitorización y tratamiento hemodinámico, ya que disminuye la morbimortalidad perioperatoria [63].

Los parámetros hemodinámicos habituales tales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial media o la presión venosa central, se mantienen sin cambios a pesar de producirse alteraciones en el flujo sanguíneo, por lo que se consideran insensibles para detectar hipovolemia o cambios en el índice cardíaco [10-11]. El gasto cardíaco es considerado el mejor parámetro para optimizar la hemodinámica, ya que depende directamente del Volumen Sistólico y éste a su vez de la Precarga, Postcarga, así como de la Contractilidad Cardíaca; pero su medición se ha asociado tradicionalmente con el uso de monitorización invasiva, como el Catéter de Arteria pulmonar o la Termodilución transpulmonar. No obstante, actualmente disponemos de dispositivos mínimamente invasivos que miden el gasto cardíaco mediante el análisis del contorno de la onda de pulso basado en la señal de presión en la arteria radial. Aunque estos dispositivos presentan menor precisión en comparación con los "gold standard" de termodilución, su capacidad es más que aceptable para evaluar los cambios en el GC [12-16], y además proporcionan parámetros dinámicos de respuesta a fluidos como la Variación del Volumen Sistólico o la Variación de la Presión de Pulso [17-22].

Se puede afirmar que la GDT es beneficiosa en todos los pacientes quirúrgicos de alto riesgo, aún con diferentes objetivos hemodinámicos y utilizando diferentes monitores, ya que reduce la morbilidad perioperatoria y se asocia con un beneficio económico.

A pesar de ello hay que reconocer que muchos de los estudios que defienden esta postura son unicéntricos y con un número de pacientes limitado [3-9,81], por lo que consideramos la necesidad de plantear un estudio multicéntrico, con mayor diversidad de intervenciones quirúrgicas y mayor número de pacientes.

Por esta razón diseñamos el primer estudio multicéntrico internacional, incluyendo una gran variedad de intervenciones quirúrgicas y grupos de pacientes, en el que se compara el manejo hemodinámico perioperatorio habitual (a discreción del anestesiólogo responsable del quirófano), con un manejo hemodinámico basado en un algoritmo fundamentado en la VPP y la tendencia del GC, utilizando el análisis del contorno del pulso de la arteria radial. Nuestra hipótesis es que siguiendo régimen de tratamiento GDT, se podría reducir el número de complicaciones postoperatorias (variable principal) y el tiempo de estancia hospitalaria (objetivo secundario).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

La monitorización del índice cardíaco de forma continua como guía de la fluidoterapia en el intraoperatorio dentro de un algoritmo sencillo de manejo hemodinámico por objetivos, puede resultar en una reducción de las complicaciones postoperatorias en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía general.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario de este estudio es evaluar la reducción de las complicaciones postoperatorias comparando la monitorización estándar intraoperatoria de pacientes de cirugía general (frecuencia cardíaca, control de la presión arterial sistólica y diastólica), frente a un protocolo, centrado en un algoritmo de tratamiento guiado por la monitorización continua del índice cardíaco, obtenido por el análisis de la onda de pulso de la arteria radial.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Los objetivos secundarios de este estudio son:

- Comparar el tiempo de estancia en la unidad de recuperación postanestésica (URPA)
- Comparar el tiempo de estancia hospitalaria
- Comparar la mortalidad

MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

1.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente trabajo se trata de un estudio clínico, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado.

Los pacientes fueron reclutados en cinco centros: Northern State Medical University (Arkhangelsk, Rusia), University Hospital Hamburg-Eppendorf (Hamburg, Alemania), University Hospital Schleswig-Holstein, (Kiel, Alemania), University of Szeged (Szeged, Hungría) y Hospital Clínico Universitario de Valencia (Valencia, España).

Tras la aprobación de los Comités Éticos de investigación Clínica de cada uno de los centros participantes, realizamos la recogida de datos entre Agosto de 2011 y Mayo de 2012 con el objetivo principal de evaluar la reducción de las complicaciones postoperatorias utilizando un algoritmo de fluidoterapia guiada por objetivos.

El estudio fue registrado en la base de datos clinicaltrials.gov con el número de registro NCT01401283.

1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio consistió en pacientes adultos, varones y mujeres, programados para intervenciones de cirugía general, incluyendo pero no limitado a, cirugía abdominal, colon, recto, estómago, urológica y ginecológica. La duración de la cirugía debía de ser estimada para más de 2 horas, y la pérdida estimada de sangre mayor del 20% de la volemia. No se

incluirían pacientes con ingreso previsto en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) antes o después de la cirugía.

1.3 TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño muestral se orientó con datos publicados previamente en un estudio comparable, unicéntrico de 33 pacientes [24]. La tasa de complicaciones en este estudio fue del 75% en el grupo control y el 41% en el grupo de intervención.

Se compararon esos datos con los datos obtenidos de forma rutinaria en nuestros centros de estudio, que indicaban una tasa de complicaciones real de alrededor del 40% en esta población de pacientes. Por lo tanto, la potencia del análisis se diseñó para una reducción de la tasa de complicaciones de un 40% a un 20%.

Teniendo en cuenta un poder estadístico del 80% y un error alfa del 5% el número total de pacientes a incluir en el estudio fue de 160 (80 pacientes por grupo).

1.4 SELECCIÓN DE PACIENTES. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes fueron incluidos en el estudio tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión descritos en el punto 1.5 de este apartado. Para participar en el estudio era estrictamente necesaria la firma del documento de consentimiento informado.

1.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser incluidos en el estudio se consideró necesario el cumplimiento de todos y cada uno de los siguientes criterios:

- Firma del documento de consentimiento informado.
- Edad igual o superior a 18 años
- Pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía general, incluyendo pero no limitado a cirugía abdominal, de colon, rectal, gástrica, urológica y ginecológica, esperada de más de 2 horas
- Pérdida esperada de sangre mayor a un 20% de la volemia.
- Cuando no hubiera previsión de ingreso pre y/o post-operatorio en la unidad de cuidados críticos.
- Pacientes con riesgo anestésico ASA II o III.
- Pacientes en los que estuviese indicada la colocación de catéter en la arteria radial y catéter venoso central.

1.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se consideró como necesariamente excluyente la presencia de alguno de los siguientes criterios:

- Cirugía torácica abierta
- Paciente con riesgo anestésico ASA IV o más
- Pacientes que no hubieran firmado el documento de consentimiento informado

- Pacientes en los que se preveía ingreso en UCI antes y/o después de la cirugía
- Pacientes con presencia de arritmias cardíacas
- Mujeres embarazadas, o mujeres en edad fértil con test de embarazo positivo, o lactantes
- Edad menor de 18 años

1.7. GRUPOS DE ESTUDIO

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos según el manejo hemodinámico utilizado durante la intervención, el grupo de manejo hemodinámico guiado por monitorización continua del índice cardíaco (grupo estudio) y el grupo de manejo hemodinámico habitual con monitorización estándar (grupo control).

1.8. ALEATORIZACIÓN

La asignación aleatoria a uno de los dos grupos de estudio se realizó a la llegada a quirófano tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión, la ausencia de los criterios de exclusión y la firma del consentimiento informado.

El método utilizado fue el de aleatorización simple utilizando una tabla de números aleatorios generada por ordenador (<http://www.randomization.com>).

Los números resultantes de la aleatorización fueron introducidos en sobres opacos. Cada sobre estaba identificado por un número individual que

correspondía al número de asignación al azar del paciente por orden secuencial por centro.

El reclutamiento de pacientes, la generación de la aleatorización y la asignación a uno de los dos grupos fueron realizadas por el investigador responsable del estudio de cada uno de los centros participantes.

1.9 ENMASCARAMIENTO

Fueron ciegos a la asignación de grupo los médicos encargados del seguimiento clínico postoperatorio así como los propios pacientes.

El anestesiólogo encargado de la recogida de datos, así como el anestesiólogo que se encargaba del manejo clínico intraoperatorio no pudieron ser ciegos debido a la presencia de la monitorización del índice cardíaco.

1.10 RETIRADA DEL ESTUDIO

Los motivos para la retirada anticipada del estudio incluyeron:

- La aparición de un acontecimiento adverso entre la selección del paciente y el comienzo de la monitorización a estudio que pudiese interferir en los procedimientos del estudio
- La retirada del consentimiento, tal y como se describe en el consentimiento informado del paciente.

Los motivos para la interrupción del protocolo de manejo clínico, motivo del estudio, incluyeron:

- Un acontecimiento inaceptable durante el manejo hemodinámico, de cualquier origen.
- Modificaciones necesarias por cuestiones técnicas de cualquiera de los componentes de los dispositivos de monitorización hemodinámica que afectaran a la realización del estudio.

El personal de los centros de investigación evaluó continuamente, a lo largo de todo el estudio, los procedimientos experimentales. Si en algún momento se consideraba que los procedimientos pudiesen ser perjudiciales, el paciente podía ser retirado.

En los pacientes retirados del estudio debido a un acontecimiento adverso se debían documentar todas las experiencias y ser objeto de seguimiento hasta su resolución satisfactoria o estabilización.

2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

2.1. PREOPERATORIO

Los datos preoperatorios recogidos fueron: sexo, edad, talla, peso, peso corporal ajustado, índice de masa corporal, estado físico según la clasificación de la ASA (American Society of Anesthesiologists physical status classification) [90] -Tabla 1-, patología asociada y tratamientos crónicos.

ASA I	Pacientes sanos
ASA II	Enfermedad sistémica leve (p.ej. diabetes, hipertensión controlada, anemia, obesidad mórbida)
ASA III	Enfermedad sistémica severa que limita la actividad normal (angina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto de miocardio previo)
ASA IV	Enfermedad incapacitante que representa una amenaza constante para la vida (p.ej. insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal)
ASA V	Paciente moribundo

Tabla 1. Clasificación del riesgo anestésico (ASA).

Para el cálculo del peso corporal ajustado, utilizado para el manejo hemodinámico y de parámetros respiratorios, se utilizaron las fórmulas según género y talla definidas por el grupo de trabajo del síndrome de distrés respiratorio agudo ARDSNet. [83]

Cálculo del peso corporal estimado (PCE)	
Hombre	$PCE \text{ (kg)} = 50 + 0,91 \times (\text{Altura (cm)} - 152,4)$
Mujer	$PCE \text{ (kg)} = 45,5 + 0,91 \times (\text{Altura (cm)} - 152,4)$

Tabla 2. Cálculo del peso corporal estimado.

MATERIAL Y MÉTODO

Asimismo, se registraron el diagnóstico e intervención propuesta y la analítica preoperatoria: hemoglobina, hematocrito; leucocitos, neutrófilos; plaquetas, índice de Quick; glucemia, urea, creatinina, iones.

Además, con el fin de comparar el riesgo quirúrgico de ambos grupos, en el preoperatorio inmediato se registraron las variables fisiológicas de la escala de gravedad quirúrgica POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity).

VARIABLE	PUNTUACIÓN FISIOLÓGICA			
	1	2	4	8
Edad (años)	≤60	61-70	≥ 71	...
Signos cardíacos	Normal	Diuréticos Digoxina Antihipertensivos Antianginosos	Edema periférico Warfarina	Presión venosa central aumentada
Respiratorios	Sin disnea	Disnea de esfuerzo	Disnea límite	Disnea de reposo
Presión arterial sistólica (mmHg)	110-130 ...	131-170 100-109	≥171 90-99	≤89 ...
Frecuencia cardíaca por minuto	50-80 ...	81-100 40-49	101-120 ...	≥121 ≤39
Escala de Glasgow	15	12-14	9-11	≤8
Urea (mmol/l)	≤7,5	7,6 – 10	10,1 – 15	≥ 15,1
Sodio (mEq/l)	>136	131-135	126-130	≤ 125
Potasio (mEq/l)	3,5 - 5	3,2-3,4 / 5,1-5,3	2,9-3,1 / 5,4-5,9	≤2,8 / ≥6
Hemoglobina (g/dl)	13-16	11,5-12,9 16,1-17	10-11,4 17,1-18	≤9,9 ≥18,1
Leucocitos, (x10³/μl)	4-10 ...	10,1-20 3,1-3,9	≥20,1 ≤3
Electrocardiograma	Normal	...	Fibrilación auricular (60-90 lpm)	Cualquier otro ritmo anormal >5 extrasístoles/min ondas Q cambios en la onda T o ST

Tabla 3. Variables fisiológicas del sistema POSSUM.

El sistema POSSUM fue desarrollado por Copeland et al en 1991 con el fin de poder predecir riesgo ajustado de morbilidad y mortalidad en pacientes diferentes (case-mix), es decir, es un sistema que permite demostrar si las diferencias o no en cuanto al resultado para con pacientes diferentes son

debidas a los cuidados prestados, eliminando de la comparación factores de confusión como pueden ser la edad, comorbilidades, etc.

El sistema consta de 2 tipos de variables:

- Variables fisiológicas: Son 12, e incluyen signos y síntomas cardiopulmonares, determinaciones de hemograma y bioquímica, y alteraciones electrocardiográficas. Si alguna de las variables no puede ser recogida se le asigna un valor de 1. Se obtienen antes de la intervención quirúrgica y la suma de puntos varía entre 12 y 88.
- Variables quirúrgicas: Son 6, divididas en 4 puntuaciones que crecen exponencialmente (1, 2, 4 y 8). La puntuación quirúrgica se obtiene tras la intervención quirúrgica.

2.2. INTRAOPERATORIO

2.2.1. Inducción anestésica y mantenimiento anestésico

Al ser el objetivo de este estudio comparar el manejo anestésico perioperatorio que se realiza de forma habitual en general (y no con un manejo cerrado idéntico en todos los pacientes) con un manejo hemodinámico guiado por objetivos, no hubo ningún protocolo fijo establecido para la inducción anestésica ni para el mantenimiento anestésico, dejando éstos según el criterio del anesthesiólogo encargado del manejo clínico perioperatorio.

En ambos grupos, el parámetro ventilatorio de volumen corriente (VT) fue de 8-10 mL/kg. La temperatura del paciente se mantuvo con mantas de aire caliente y calentando los fluidos intravenosos cuando era necesario.

2.2.2. Monitorización

La monitorización aplicada a todos los pacientes fue la siguiente:

- Pulsioximetría
- Capnografía
- Electrocardiograma (2 derivaciones: II y V5) con la medida automática de la frecuencia cardíaca (FC) y el análisis de las variaciones del ST.
- Monitorización hemodinámica básica:
 - Presión arterial: sistólica, diastólica y media (PAS, PAD, PAM)
 - Presión venosa central
- Monitorización de la mecánica respiratoria:
 - Presiones en vías aéreas: Presión pico (Ppk), presión de meseta (Ppl), presión media (Pm), presión telespiratoria (PEEP)
- Espirometría: Volumen Corriente (VT) y Volumen Minuto (VE)
- Temperatura central
- Índice Biespectral (BIS™, Aspect™ Medical Systems, Norwood, USA).

En el grupo de estudio, además se monitorizó:

- Parámetros hemodinámicos obtenidos por medio del Monitor Pulsioflex (ProAQT, PULSION Medical Systems SE, Munich, Germany) Figura 2:
 - Índice cardíaco (IC)
 - Variación de la presión de pulso

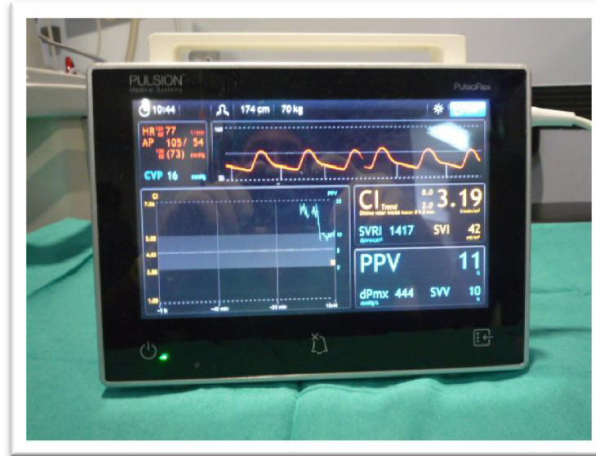


Figura 2. Monitor Pulsioflex (ProAQT, PULSION Medical Systems SE, Munich, Germany)

2.2.3. Protocolo de control hemodinámico.

2.2.3.1. Grupo Control

El manejo hemodinámico perioperatorio de los pacientes en el grupo control se realizó enteramente a discreción del anestesiólogo que se encargaba del manejo clínico durante el intraoperatorio.

2.2.3.2. Grupo Estudio

Al inicio de la cirugía los pacientes en el grupo de estudio recibieron una evaluación hemodinámica inicial basada en la variación de la presión del pulso, índice cardíaco y presión arterial media tal y como se muestra en la Figura 3.

En primer lugar se optimizó la precarga, con el objetivo de mantener la VPP por debajo del 10% con carga de fluidos. Si el paciente no respondía a la carga de volumen, y el índice cardíaco en vez de aumentar disminuía se debía parar la carga de volumen y considerar la necesidad de iniciar inotrópicos.

Una vez ya optimizada la precarga, se determinaba índice cardiaco óptimo para ese paciente que se utilizaba como meta hemodinámica hasta el final de la cirugía; éste debía ser de al menos 2.5 l/min/m², para evitar un bajo gasto cardíaco. Si no se alcanzaba el objetivo mínimo de IC se iniciaba tratamiento con catecolaminas hasta conseguir el objetivo.

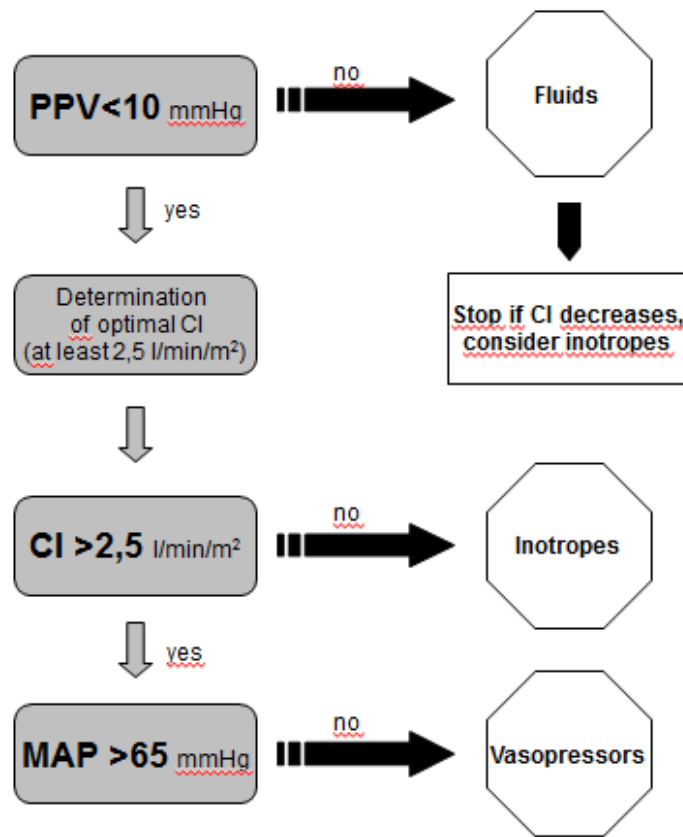


Figura 3. Algoritmo de tratamiento hemodinámico: Manejo inicial

Si la VPP y el IC estaban dentro del rango objetivo, pero la presión arterial media era menor de 65 mmHg, se iniciaba el apoyo con el uso de vasopresores. Después de la evaluación inicial, los pacientes se reevaluaban cada 15 minutos durante la intervención para mantener los valores de acuerdo con el algoritmo de estudio como se ilustra en la Figura 4.

El tipo de fluidoterapia y la cantidad la decidía el anestesiólogo, así como el tipo de catecolaminas o vasopresores.

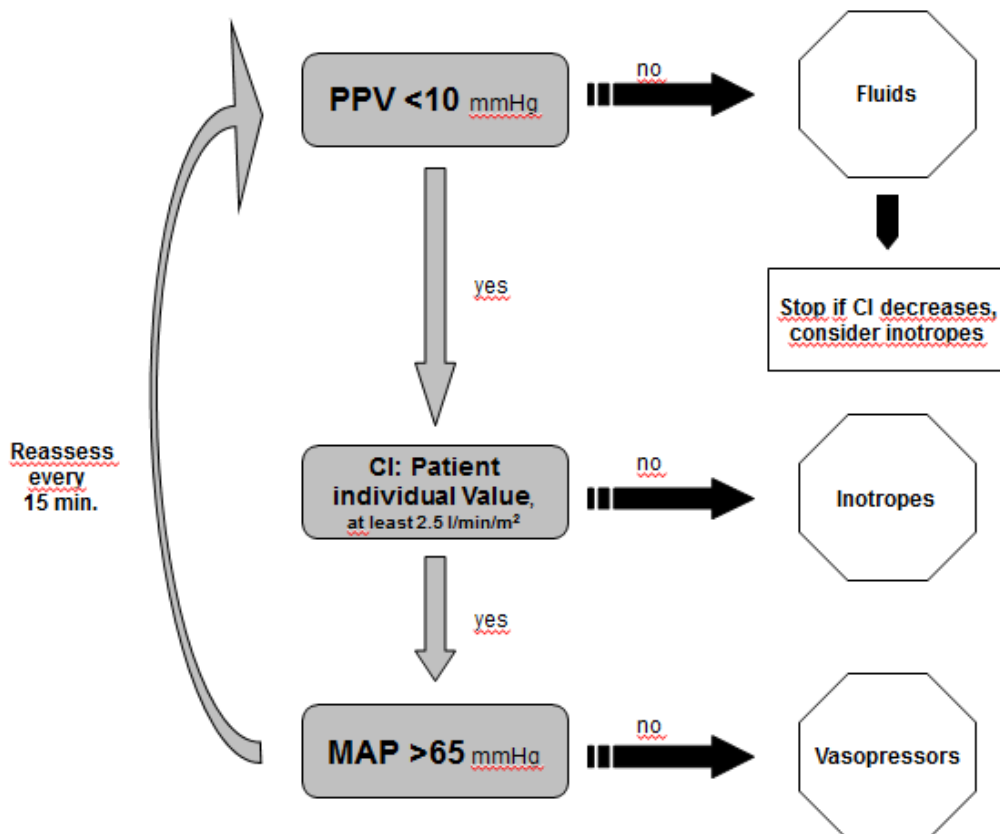


Figura 4. Algoritmo de tratamiento hemodinámico: Optimización intraoperatoria

2.2.4. Recogida de datos en el intraoperatorio

Los datos registrados en este período incluyeron:

- **Datos generales:**

- Tiempo total de anestesia (minutos)
- Tiempo total de cirugía (minutos)
- Tiempo hasta extubación (minutos)
- Total de volumen administrado (coloides y cristaloides, ml)
- Pérdidas hemáticas (ml)
- Productos sanguíneos transfundidos (CH, PFC, Plaquetas)
- Débito urinario (ml)
- Balance de fluidos (ml)

- **Parámetros hemodinámicos:**

- Presión arterial media (mmHg)
- Frecuencia cardiaca (lpm)
- Presión venosa central (cmH₂O)
- La dosis de dobutamina, de noradrenalina y de otras drogas vasoactivas.

Además en el grupo de estudio se registraron:

- Índice cardiaco (l/min/m²)
- Variación de la presión de pulso (%)

Estos parámetros fueron registrados cada 15 minutos desde el inicio de la inducción anestésica y hasta el final de la intervención quirúrgica.

- **Parámetros ventilatorios:**

- Modo de ventilación mecánica
- Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2)
- Presión pico (Ppk)
- Presión meseta (Ppl)
- Presión media de la vía aérea (Pm)
- Presión teleespiratoria (PEEP)
- Volumen corriente (V_t)
- Volumen minuto (VE)
- Frecuencia respiratoria

Estos parámetros fueron registrados cada hora desde el inicio de la inducción anestésica y hasta el final de la intervención quirúrgica.

2.3. POSTOPERATORIO

Todos los pacientes fueron controlados en unidades de recuperación postanestésica (URPA) hasta que fueron trasladados a la sala de hospitalización.

Durante la estancia en la unidad de recuperación postanestésica se aplicaron los criterios de monitorización y los protocolos de control hemodinámico y transfusional habituales de cada centro.

2.3.1. Recogida de datos en el postoperatorio

- **POSSUM quirúrgico**

- Tras la intervención quirúrgica se evaluó la puntuación quirúrgica de la escala de riesgo quirúrgico POSSUM.

VARIABLES	PUNTUACIÓN QUIRÚRGICA			
	1	2	4	8
Magnitud de la cirugía*	Menor	Intermedia	Mayor	Compleja
Número de cirugías en menos de 30 días	1	...	2	>2
Sangrado (ml)	<100	101-500	501-999	>1000
Líquido peritoneal	No	Líquido seroso	Pus local	Heces Bilis Peritonitis
Tipo de Cirugía	Electiva	...	Urgente <i>Puede esperar >2h <24h desde ingreso</i>	Emergente <i>No puede esperar >2h</i>
Malignidad	No	Primaria	Infiltración ganglionar	Metástasis a distancia

Magnitud de la cirugía: **Intermedia:** Colectectomía, apendicectomía, mastectomía, resección transuretral de próstata. **Mayor:** Cualquier laparotomía, resección intestinal, colectectomía con coledocotomía, procedimiento vascular periférico o amputación mayor. **Compleja:** Cualquier procedimiento aórtico, resección abdominoperineal, resección hepática o pancreática, esofagogastrectomía.

Tabla 4. Variables quirúrgicas del sistema POSSUM

- **Datos generales en las primeras 24 horas postoperatorias:**

- Total de volumen administrado (coloides y cristaloides, ml)
- Pérdidas hemáticas (ml)
- Productos sanguíneos transfundidos (CH, PFC, Plaquetas)
- Débito urinario (ml)
- Balance de fluidos (ml)

- **Parámetros hemodinámicos:**

- Presión arterial media (mmHg)
- Frecuencia cardiaca (lpm)
- Presión venosa central (cmH₂O)
- La dosis de dobutamina, de noradrenalina y de otras drogas vasoactivas.

Además en el grupo de estudio se registraron:

- Índice cardiaco (l/min/m²)
- Variación de la presión de pulso (%)

Estos parámetros fueron registrados cada 15 minutos desde el ingreso en la unidad de recuperación postanestésica hasta las 3 horas de ingreso en la misma (o hasta su alta a sala en caso de producirse antes de las 3 horas de ingreso en URPA).

- **Valoración de la función intestinal**

- Tiempo de recuperación del tránsito intestinal (días)
- Incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios
- Incidencia de necesidad de nutrición enteral

- **Duración de las estancias**

- Estancia en la Unidad de Recuperación Post- Anestésica (minutos)
- Estancia hospitalaria (días)

2.3.2. Complicaciones postoperatorias.

Todo evento adverso acontecido durante el postoperatorio quedó reflejado en el cuaderno de recogida de datos.

Con el fin de evitar sesgos en la valoración de las complicaciones postoperatorias, objetivo del estudio, éstas fueron definidas previamente al comienzo del mismo.

- **Infecciones**

- Respiratoria
 - Radiografía simple de tórax
 - Leucocitosis $>12 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$ o
 - Leucopenia $<4 \times 10^3 \text{ ml}^{-1}$
- Abdominal
 - Tomografía Abdominal Computerizada
- Infección de Tracto Urinario
 - Disuria
 - Análisis de orina
- Infección de herida quirúrgica
 - Diagnóstico clínico

- **Respiratorias**

- Necesidad de ventilación mecánica más de 24 horas
- Fracaso en la extubación

• **Cardiovasculares**

- Edema Agudo de Pulmón
 - Auscultación pulmonar
 - Radiografía simple de tórax
- Arritmias
 - Grado de la clasificación de Lown ≥ 2 [84]
 - Extrasístoles auriculares ≥ 30 /hora
 - Fibrilación auricular
 - Fibrilación ventricular
- Hipotensión
 - Presión arterial media < 50 mmHg
- Infarto Agudo de Miocardio
 - Signos de isquemia en el ECG
 - Elevación Troponina T > 0.03 ng/ml
- Accidente cerebrovascular
 - Confirmado mediante Tomografía Computarizada cerebral

Clase 0	Ausencia de ectopías ventriculares.
Clase I	Extrasístoles monomórficas, menos de 30/hora.
Clase II	Extrasístoles monomórficas, más de 30/hora.
Clase III	Extrasístoles pleomórficas, polimórficas o multifocales
Clase IV a	Dos extrasístoles consecutivas
IV b	Tres o más extrasístoles consecutivas
Clase V	Fenómeno R sobre T (RV/QT menor de 1.0)

Tabla 5. Clasificación Lown & Wolf para extrasístoles ventriculares [84]

- **Abdominales**

- Estreñimiento más de 4 días
- Sangrado tracto gastrointestinal superior
- Reintervención quirúrgica

- **Renales**

- Débito urinario <500 ml/día
- Fallo renal agudo con necesidad de diálisis

- **Otros**

- Sangrado postoperatorio masivo
- Muerte perioperatoria

2.3.2.1 Morbimortalidad a los 28 días.

Se registraron las complicaciones, los reingresos y los casos de defunción, así como sus causas, habidos a los 28 días.

3. TRATAMIENTO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos fueron recogidos en tablas diseñadas de forma específica para cada fase del estudio, componiendo un cuaderno de recogida de datos para cada paciente. Dichos datos fueron transferidos a una hoja de datos del programa informático Sigma Stat 3.5 y SigmaPlot 10 (Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)
- En cada grupo de estudio se comprobó la hipótesis de normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.
- Los resultados se expresaron como media más desviación estándar para las variables con una distribución normal y como mediana más rango intercuartílico para las variables con una distribución no normal.
- Se realizó un análisis descriptivo comparando las características basales de los dos grupos mediante los tests estadísticos de contraste habituales (t-test, χ^2 , test exacto de Fischer o no paramétricos) con el objetivo de comprobar que el proceso de aleatorización tuvo un efecto adecuado.
- La comparación de los datos intraoperatorios se limitó a la duración de cinco horas, momento en que el 75% de las cirugías ya habían concluido.
- Se tomó como nivel de significación estadística un valor de $p \leq 0,05$ en todos los análisis.

RESULTADOS

RESULTADOS

Entre los 5 centros participantes en el estudio, fueron reclutados 190 pacientes desde agosto de 2011 a mayo de 2012. El centro que más pacientes reclutó fueron 43 y el que menos 17 pacientes.

Diez de los pacientes seleccionados se negaron a firmar el consentimiento para participar en el estudio. El procedimiento de aleatorización asignó 91 pacientes al grupo control y 89 pacientes al grupo de estudio.

- No hubo ningún abandono voluntario del estudio.
- Todos los pacientes aleatorizados recibieron el manejo hemodinámico asignado.
- No hubo ningún efecto adverso asociado a la utilización del monitor de gasto cardíaco, ni en la aplicación del protocolo para el manejo hemodinámico perioperatorio, que obligara a retirar al paciente del estudio.
- En total fueron retirados del estudio 20 pacientes, diez en el grupo control y diez en el grupo estudio, resultando en un total de 81 pacientes en el grupo control y 79 pacientes en el grupo estudio.
- Ocho pacientes del grupo control fueron retirados del estudio debido a que los procedimientos quirúrgicos fueron suspendidos o reprogramados.

- Un paciente del grupo control fue retirado del estudio debido a problemas técnicos con la canalización de la vía venosa central.
- Un paciente del grupo control fue retirado del estudio por sospecha de desarrollo de hipertermia maligna en la inducción anestésica.
- Cinco pacientes del grupo estudio fueron retirados del estudio debido a que los procedimientos quirúrgicos fueron suspendidos o reprogramados.
- Cinco pacientes del grupo estudio fueron retirados del estudio debido a la presencia de arritmias cardíacas. Se decidió excluir los casos al no poder asegurar el control hemodinámico requerido por el protocolo del estudio.
- Las medidas de enmascaramiento (simple ciego) cumplieron con su objetivo en todos los casos.

En la Figura 4 se muestra el diagrama de flujo según las recomendaciones CONSORT (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/flow-diagram>)

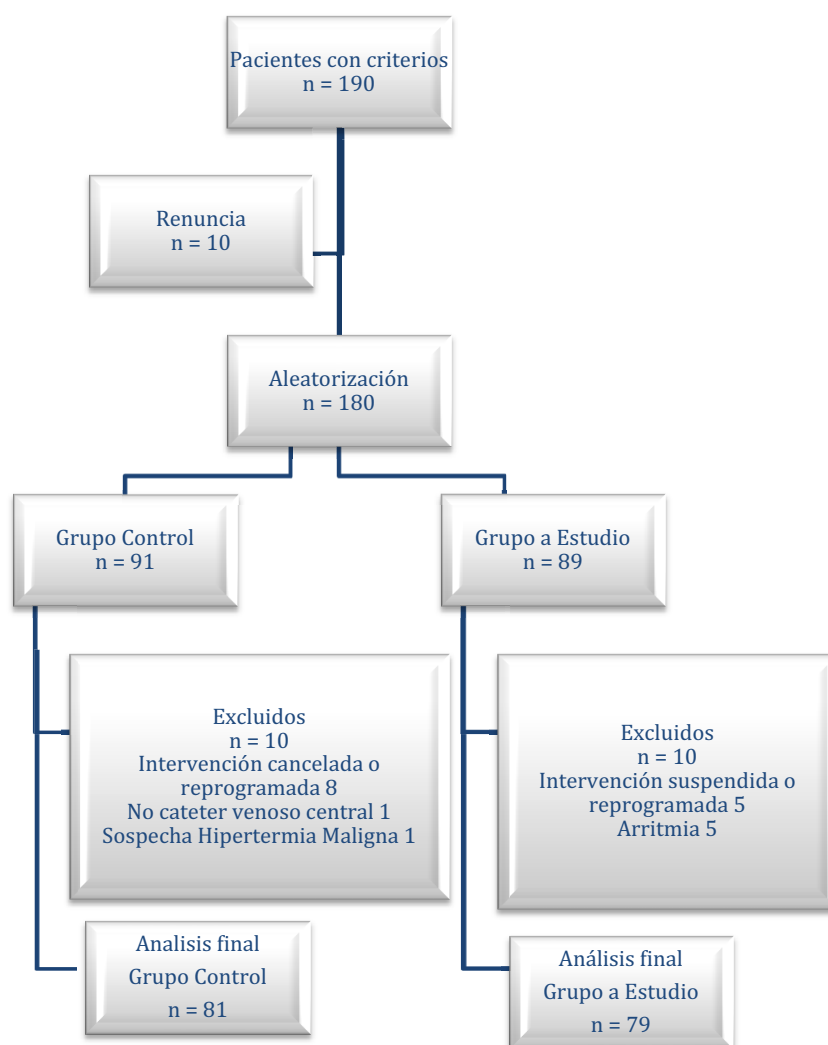


Figura 5. Diagrama de flujo CONSORT.

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES

Las características de los pacientes aleatorizados se describen en la Tabla 7.

Participaron en el estudio 97 varones y 63 mujeres con edades comprendidas entre 21 y 88 años. Al comparar el grupo de estudio con el grupo control no se

apreciaron diferencias significativas en cuanto a la edad, género, talla, peso corporal real, peso corporal ajustado, ni escalas de gravedad : ASA score, POSSUM fisiológico, POSSUM quirúrgico. Tampoco se observaron diferencias significativas en la duración de las intervenciones quirúrgicas ni en el número total de pacientes que fueron sometidos a resección intestinal, entre ambos grupos.

	Grupo Control (n=81)	Grupo Estudio group (n=79)	Valor p
Edad (años)	65 (18.25)	63 (17)	0.765
Varón: Mujer	50 : 31	47 : 32	0.899
Altura [cm]	171.7±9.4	170±9.2	0.241
PCA [kg]	79.2±18.1	77.4±20.4	0.557
PCE [kg]	66.0±10.1	64.3±10.1	0.269
ASA III	33	33	0.978
POSSUM fisiológico	17 [7]	16 [5]	0.921
POSSUM operatorio	17 [9]	15 [8.75]	0.067
Tipo de cirugía (número de pacientes)			
Intestinal	41	47	0.332
No intestinal	40	32	0.332
Duración de la cirugía (minutos)	237.5±109.8	221.9±86.4	0.321

Tabla 7: Datos demográficos. Los datos están expresados como media±SD o mediana [rango intercuartílico]. Los datos se compararon utilizando la prueba de T de Student, U de Mann-Whitney, o la prueba exacta de Fisher según fue apropiado. PCA: Peso corporal actual; PCE: peso corporal estimado. $PCE_{Hombres}=45.5+0.91 \cdot (Altura[cm]-152.4)$, $PCE_{Mujeres}=50+0.91 \cdot (Altura[cm]-152.4)$; ASA: Sistema de clasificación del estado fisiológico de la Sociedad Americana de Anestesiología; POSSUM= escala de gravedad quirúrgica (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity).

1.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS

1.2.1. Variables hemodinámicas

Los parámetros hemodinámicos intraoperatorios medidos en ambos grupos se describen en la Tabla 8. Tanto la frecuencia cardíaca, como la presión venosa central mostraron valores muy similares en ambos grupos, sin diferencias significativas.

No fue así para la presión arterial media que difirió significativamente a los 30 minutos (GrE: $81,9 \pm 16,4$ mmHg frente GrC: $74,1 \pm 15,4$ mmHg, $p = 0,002$), 45 minutos (GrE: $83,3 \pm 16,2$ mmHg frente GrC: $74,1 \pm 15,1$ mmHg, $p = <0.001$), 120 minutos (GrE: $81,9 \pm 14,7$ mmHg frente GrC: $75,6 \pm 14,5$ mmHg, $p = 0,012$) y 150 minutos (GrE: $79,0 \pm 15,7$ mmHg frente GrC: $73,0 \pm 14,7$ mmHg, $p = 0,025$) intraoperatorios. Los valores exactos se describen en la Tabla 8 y se ilustran en la Figura 6.

	Grupo	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min	210 min	240 min	270 min	300 min
FC	GrC	68.6±16.2	67.0±16.4	68.3±16.2	69.0±14.7	67.8±14.1	69.7±14.0	73.4±12.7	75.7±16.6	75.5±16.4	76.9±17.4	79.4±16.1
	GrE	66.6±14.2	68.2±14.1	68.4±12.8	69.2±13.0	68.6±12.5	70.7±12.8	71.9±12.8	71.3±13.4	72.9±12.5	73.5±13.1	76.1±10.9
PAM	GrC	77.7±17.7	74.1±15.4	77.1±17.1	77.9±15.9	75.6±14.5	73.0±14.7	76.5±12.7	76.7±14.5	76.0±13.3	74.0±11.4	75.6±14.8
	GrE	79.4±17.7	81.9±16.4	80.9±16.8	80.6±14.7	81.9±14.7	79.0±15.7	77.9±15.3	76.4±13.3	77.0±12.0	74.0±11.6	75.9±12.2
PVC	GrC	11.7±5.0	11.9±4.8	11.3±6.0	11.8±5.9	11.4±6.1	11.2±5.8	10.7±5.6	10.8±6.3	10.0±6.1	9.3±6.2	8.7±4.2
	GrE	10.4±3.8	11.7±3.7	10.9±4.0	11.5±5.0	11.3±5.1	10.6±4.9	11.1±4.3	11.3±4.1	11.5±5.6	10.7±4.0	11.0±3.9
IC	GrC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GrE	2.7±0.6	3.0±0.8	3.0±0.6	3.0±0.6	3.0±0.6	3.0±0.6	3.1±0.6	3.1±0.6	3.4±0.7	3.2±0.6	3.5±0.6
VPP	GrC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GrE	10.4±4.6	7.9±4.4	8.6±4.0	8.5±4.5	9.1±4.6	9.1±4.2	9.4±4.5	9.5±5.0	8.8±5.0	9.4±5.5	7.9±4.5

Tabla 8. Variables hemodinámicas

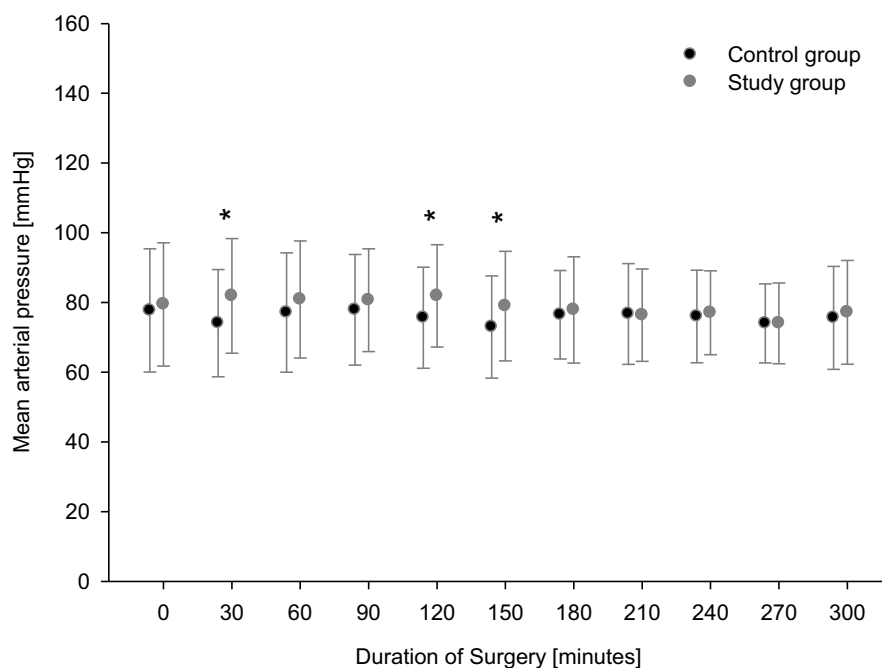


Figura 6. Presión arterial media intraoperatoria

Las variables hemodinámicas registradas en el grupo de estudio con el monitor Pulsioflex® durante el intraoperatorio: índice cardiaco y variación de la presión de pulso (IC y VPP) se describen en Tabla 8.

1.2.1.1. Parámetros hemodinámicos postoperatorias

Tras la intervención quirúrgica, la presión arterial media fue significativamente menor en el grupo control a la llegada a la URPA (GrE: $90,5 \pm 20,4$ mmHg en comparación con GrC: $83,5 \pm 16,3$ mmHg, $p = 0,024$). En cambio, no hubo diferencias significativas en la tensión arterial media en el momento del alta de la unidad de recuperación postanestésica (GrE: $90,8 \pm 19,0$ mmHg en comparación con GrC: $88,8 \pm 19,9$ mmHg, $p = 0,595$).

1.2.2. FLUIDOS Y CATECOLAMINAS

1.2.2.1. Balance de fluidos

No hubo diferencias significativas en cuanto al volumen administrado (coloides y cristaloides), así como tampoco hubo diferencias con significación en la producción de orina y la pérdida de sangre entre los dos grupos. Los valores se detallan en la Tabla 9.

Los requerimientos de hemoderivados durante el intraoperatorio se limitaron a la transfusión de uno a dos concentrados de hematíes y un pool de plasma fresco congelado, en algunos pacientes tal y como se detalla en la tabla 9.

1.2.2.2. Vasopresores e inotrópicos

Tal como se recoge en la Tabla 10, el número de pacientes que recibieron vasopresores fue igual entre los dos grupos (GrE: 42 pacientes frente GrC: 42 pacientes, $p = 0,994$), 33 pacientes en el GrE recibieron fármacos inotrópicos durante la cirugía, en comparación con ninguno en el grupo control ($P < 0,001$). Pocos pacientes requirieron vasopresores en el postoperatorio sin diferencias significativas entre los dos grupos (GrE: cinco pacientes frente GrC: 9 pacientes, $p = 0,502$). Ninguno de los pacientes recibió fármacos inotrópicos después del final de la cirugía.

RESULTADOS

	Grupo Control (n=81)	Grupo Estudio (n=79)	Valor p
Fluidos intraoperatorios [ml]			
Pérdida sangre	704.4 ± 889.6	668.2±676.6	0.773
Gasto urinario	462.0±473.4	414.4±376.4	0.501
Cristaloides + Coloides	3404.9±1694.2	3635.7±1592.3	0.376
PFC	141.5±620.2	73.7±252.4	0.369
Concentrado hematíes	224.4±1036.5	144.7±371.6	0.521
Ingreso total	3770.8±2827.5	3854.2±1954.2	0.829
Balance de fluidos	2604.8±2051.1	2813.3±1438.0	0.477
Fluidos postoperatorios [ml]			
Pérdida sangre	249.6±388.8	268.4±324.1	0.780
Gasto urinario	1679.7±924.2	1677.3±1134.6	0.990
Cristaloides + Coloides	3598.8±2325.4	3260.8±2104.7	0.425
PFC	34.3±189.5	0±0	0.191
Concentrado hematíes	85.0±379.4	44.8±164.8	0.470
Ingreso total	3724.2±2584.2	3296.0±2138.2	0.346
Balance de fluidos	1724.9±2374.2	1357.0±1871.6	0.373
Fluidos total [ml]			
Ingreso	7597.2±4906.3	7053.2±3285.8	0.498
Balance	4332.6.2±3715.7	3956.5±2469.7	0.561

Tabla 9: Balance de fluidos intra- y postoperatorios. Los datos están expresados en media±SD. Los datos fueron comparados utilizando la prueba de T de Student.

	Grupo Control (n=81)	Grupo Estudio (n=79)	Valor p
Inotrópicos intraoperatorios			
Dobutamina	0	33	<0.001
Vasopresores intraoperatorios			
Total	40	37	0.994
Noradrenalina	32	26	0.482
Fenilefrina	4	0	0.135
Efedrina	8	11	0.584
Inotrópicos postoperatorios			
Dobutamina	0	0	-
Vasopresores postoperatorios			
Noradrenalina	9	5	0.502

Tabla 10. Uso de vasopresores. Número de pacientes

1.2.3. Oxigenación

No se detectaron episodios de hipoxemia, ni se objetivaron dificultades para mantener una adecuada ventilación en ninguno de los pacientes.

No hubo diferencias en la saturación periférica de oxígeno entre los dos grupos antes de la cirugía (GrE: $98,2 \pm 1,5\%$ frente GrC: $98,1 \pm 2,7\%$, $p = 0,307$), al final de la cirugía (GrE: $98,2 \pm 1,9\%$ frente GrC: $98,4 \pm 2,1\%$, $p = 0,126$) ni al alta de la unidad de recuperación postanestésica (GrE: $96,7 \pm 2,8\%$ frente al GrC: $97,1 \pm 2,5\%$, $p = 0,440$).

RESULTADOS

Además, la saturación venosa central no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa antes de la cirugía (GrE: $82,2 \pm 8,4$ % vs GrC: $82,8 \pm 7,1$ %, $p = 0,649$), al final de la misma (GrE: $80,9 \pm 7,9$ % vs GrC: $80,9 \pm 8,0$ %, $P = 0,977$) ni al alta de la URPA (GrE: $73,2 \pm 8,9$ % vs GrC: $73,0 \pm 7,3$ %, $P = 0,905$).

2. EVOLUCIÓN CLÍNICA POSTOPERATORIA

2.1. COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

El número total de complicaciones fue significativamente menor en el GrE (52 complicaciones frente a 72 complicaciones, $p = 0,038$), como se ilustra en la Figura 7. Además, hubo una diferencia significativa en el número total de pacientes con complicaciones. En el GrE, 21 (26,6%) pacientes tuvieron al menos una complicación, en comparación con 36 (44,4 %) pacientes en el grupo control ($P = 0,028$), como se muestra en la Figura 8.

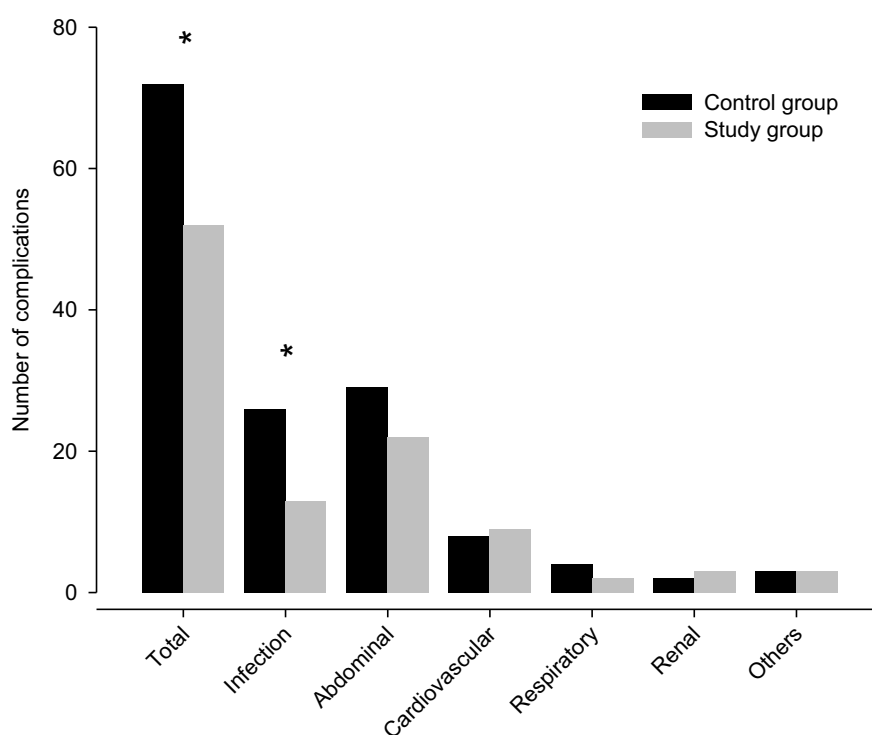


Figura 7. Número de complicaciones postoperatorias $*p < 0.05$

El análisis de los grupos de complicaciones predefinidos mostró una diferencia significativa en el subgrupo de complicaciones de infección (GrE: 13 complicaciones en comparación con GrC: 26 complicaciones, $p = 0,023$). El subgrupo de complicaciones abdominales también mostró una tendencia hacia un menor número de complicaciones en el GrE (22 complicaciones frente a las 29 complicaciones, $p = 0,328$), pero sin alcanzar significación estadística, como se ilustra en la Figura 7.

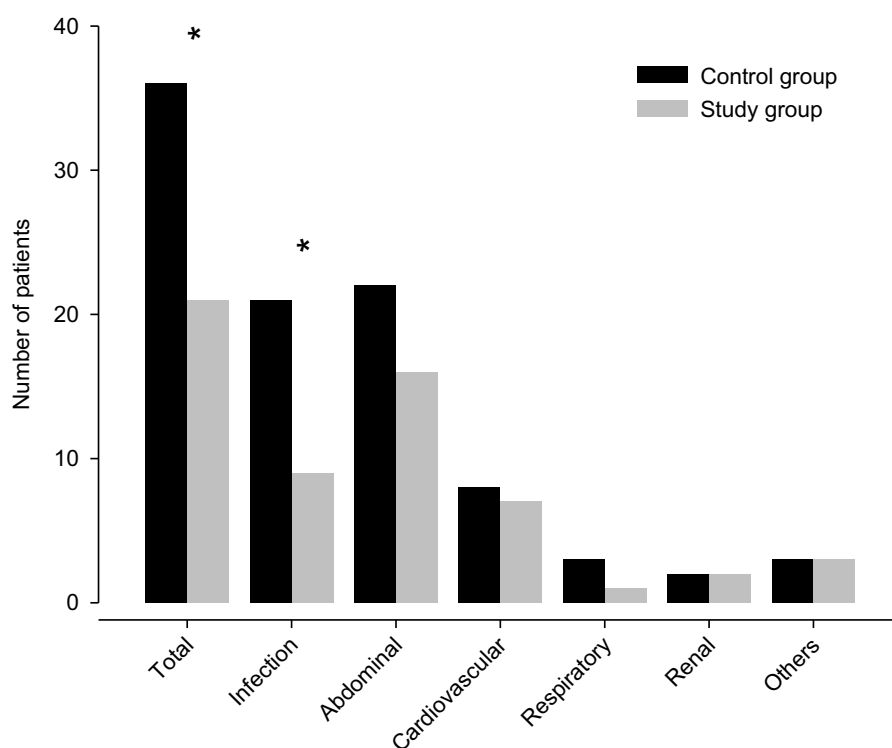
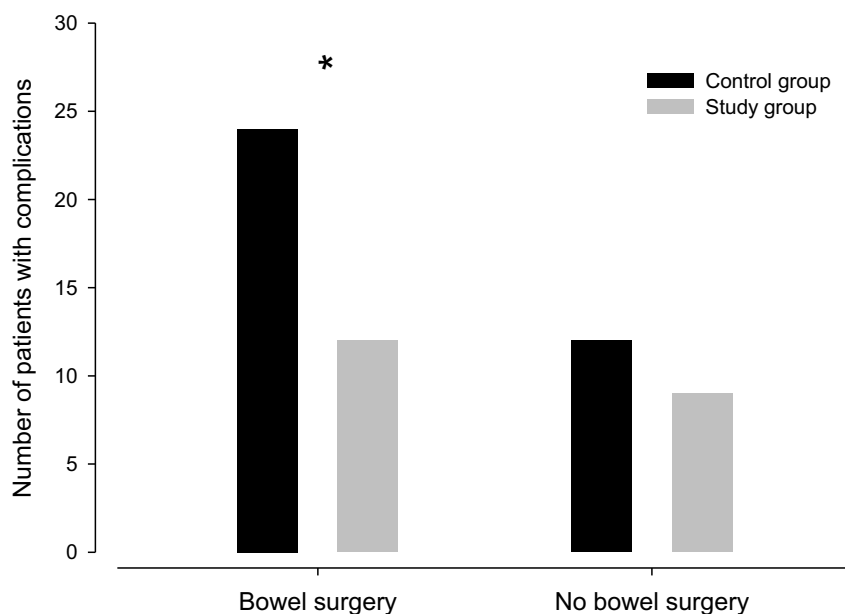


Figura 8. Número de pacientes con complicaciones $*p < 0.05$

Así mismo, se analizó el subgrupo de pacientes que recibieron cirugía intestinal en comparación con la cirugía no- intestinal.

La reducción en el número de pacientes con complicaciones fue particularmente pronunciada en el grupo de pacientes que recibieron cirugía intestinal (GrE: 12 pacientes en comparación con GrC: 24 pacientes, $p = 0,003$) en comparación con la cirugía no intestinal (GrE: 9 pacientes frente GrC: 12 pacientes , $p = 0,931$) , como se representa en la Figura 8 .



*Figura 9. Número de pacientes con complicaciones en cirugía intestinal vs. no intestinal. * $p < 0.05$.*

El análisis en el subgrupo de pacientes que se sometió a cirugía intestinal de los diferentes grupos de complicaciones predefinidos mostró que el número de complicaciones infecciosas en los pacientes sometidos a cirugía intestinal se

redujo significativamente (GrE: 8 complicaciones frente a GrC: 18 complicaciones, $P = 0,01$).

No hubo diferencias significativas en la recuperación del tránsito intestinal después de la cirugía (GrE: 3 (1) día frente GrC: 2 (1) día, $P = 0,316$) ni en la necesidad de la alimentación enteral en el postoperatorio (GrE: 5 pacientes frente GrC: 8 pacientes, $p = 0,595$).

2.2. ESTANCIA EN URPA Y ESTANCIA HOSPITALARIA

No hubo diferencias significativas en la duración de la estancia en la URPA (GrE: 180 (127.5) minutos frente GrC: 180 (114) minutos, $p = 0,516$) ni en la duración de la estancia hospitalaria (GrE: 11 (8) días frente a GrC: 10 (11,8) días, $p = 0,929$) en los dos grupos.

2.3. MORBIMORTALIDAD A LOS 28 DIAS

Durante el seguimiento postoperatorio durante 28 días para evaluar la morbimortalidad de los pacientes que participaron en el estudio, se detectaron 2 exitus en el grupo control, no produciéndose ninguna defunción en el grupo de estudio.

DISCUSIÓN

DISCUSION

Este es el primer estudio multicéntrico aleatorizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor que demuestra que el manejo hemodinámico perioperatorio dirigido por objetivos, y basado en un protocolo específico guiado mediante el índice cardíaco derivado del contorno de la onda de pulso arterial, la variación de la presión de pulso y la presión arterial media como parámetros clave, conduce a una reducción de las complicaciones postoperatorias.

Estudios unicéntricos han señalado que el manejo hemodinámico perioperatorio guiado por objetivos reduce, la morbilidad y mortalidad de los pacientes [3-9]. Estos estudios aplicaron protocolos y algoritmos diferentes, por lo que la comparación entre ellos se hace muy difícil. Por otra parte, los estudios unicéntricos siempre tienen la potencial limitación que se llevan a cabo por un mismo equipo investigador altamente cualificado para el estudio en cuestión éste, por supuesto, fortalece la calidad de los datos, sin embargo, posiblemente no se obtendría el mismo resultado con el mismo protocolo en la práctica clínica diaria en otros centros.

Por lo tanto, la intención de nuestro estudio fue investigar la influencia del manejo guiado por objetivos en diferentes centros sanitarios, de diferentes países, con diferentes prácticas locales y una amplia gama de diferentes procedimientos intraabdominales, para que esta diversidad nos permitiese generalizar posteriormente los resultados obtenidos a la práctica clínica habitual.

A fin de mantener esta diversidad, que nos permita su traducción a la rutina clínica diaria, no dictamos ningún algoritmo de tratamiento en el grupo control sino que dejamos que el manejo hemodinámico de éste grupo lo decidiese el anesestesiólogo clínico de cada centro.

El objetivo principal a evaluar fue la reducción de las complicaciones postoperatorias, ya que la aparición de complicaciones postoperatorias en los primeros 28 días tras la cirugía, ha demostrado ser de mayor importancia que el riesgo preoperatorio del paciente o factores intraoperatorios en cuanto a la determinación de la supervivencia después de la cirugía [85]. El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la reducción del número total de complicaciones, adoptada a partir de estudios anteriores en este campo [24]. También analizamos el número de pacientes con alguna complicación ya que esto podría ser interesante por el hecho de que un mismo paciente puede desarrollar un gran número de complicaciones en caso de desarrollar fallo multiorgánico.

El presente estudio mostró una disminución significativa en la variable principal (complicaciones) en los pacientes del grupo de estudio, y también una reducción en el número total de pacientes con complicaciones. Esto fortalece los resultados de estudios unicéntricos [4,5,85,86] y meta-análisis previos [23,87] así como de una revisión de la Cochrane publicada recientemente [88]. Esta revisión analizó los ensayos aleatorizados, controlados, unicéntricos que tenían como intervención el aumento del gasto cardíaco perioperatorio, usando fluidos con o sin fármacos inotrópicos o vasoactivos, para alcanzar los objetivos

definidos previamente. Los resultados de la revisión están muy en consonancia con nuestros resultados ya que no hubo diferencias en la mortalidad entre el grupo control y el grupo de tratamiento. Sin embargo, la tasa de insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y las infecciones de la herida quirúrgica se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento. El número de pacientes con complicaciones también se redujo significativamente en el grupo intervención [88].

COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

En nuestro estudio, se redujeron de forma significativa las complicaciones infecciosas en el grupo de estudio. Estos resultados son concordantes con un reciente meta-análisis que demuestra que la fluidoterapia perioperatoria dirigida por objetivos disminuye de forma significativa las infecciones de la herida quirúrgica, las neumonías y las infecciones del tracto urinario [40].

Un sub-análisis posterior del presente trabajo reveló que, en particular, los pacientes sometidos a cirugía intestinal y tratados aplicando la GDT presentaron significativamente menos complicaciones. Esto apoya los resultados anteriores en donde se encontró que la GDT podía ser de gran beneficio, especialmente en pacientes con cirugía intestinal [4,5]. Sin embargo, debido a que el diseño de nuestro estudio no incluía que se analizaran subgrupos, el poder estadístico no es suficiente para llegar a esta conclusión final.

Dos estudios recientes investigaron los efectos de la fluidoterapia guiada por objetivos en la cirugía colorrectal con resultados diferentes.

Challand et al. [89] llevaron a cabo un ensayo controlado, doble ciego comparando la fluidoterapia guiada por objetivos versus un régimen de fluidos habitual en dos subgrupos de pacientes, según su capacidad aeróbica en una prueba de esfuerzo. Realizaron una prueba de esfuerzo y clasificaron a los pacientes en dos grupos, aquellos con una capacidad aeróbica aceptable (consumo de $O_2 > 11 \text{ ml } O_2 \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) y aquellos sin capacidad aeróbica en la prueba de esfuerzo (consumo de $O_2 0.8-10.9 \text{ ml } O_2 \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$). Demostraron que en los pacientes con capacidad aeróbica aceptable, la fluidoterapia guiada por objetivos no se asoció con ningún beneficio e incluso llegó a tener resultados negativos en cuanto a la duración de la estancia hospitalaria. Creemos que la razón de estos resultados contradictorios es la selección de los pacientes y de las intervenciones quirúrgicas. El subgrupo de pacientes con capacidad aeróbica consistía principalmente en pacientes ASA I y II. En algunos casos esto resultó en una combinación de pacientes sanos, con buen estado físico y que recibieron cirugía poco invasiva, en particular, cirugía laparoscópica. En estos pacientes no esperábamos que hubiera grandes ventajas debido al manejo de la fluidoterapia guiada por objetivos, ya que los pacientes ASA I y II tienen un índice de complicaciones bajo en comparación con pacientes ASA IV (entre 20 y 180 veces inferior), así como también bajos índices de mortalidad (ASA I: 0-0.3%, ASA II 0.3-1.4%, ASA III: 8-5,4% y ASA IV: 9.4-57.8%) [90]. Así mismo, la cirugía laparoscópica, debido a la posición quirúrgica del paciente y al pneumoperitoneo, se producen importantes cambios hemodinámicos, pudiendo llegar a disminuir el índice cardíaco hasta un 50% en pacientes sanos

[91]. Por este motivo, en nuestro estudio sólo elegimos cirugías abdominales abiertas, y excluimos procedimientos laparoscópicos y pacientes ASA I.

Brandstrup et al. [31] llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y con fluidoterapia guiada por objetivos frente a un balance de líquidos neutro en cirugía colorrectal abierta y laparoscópica en el que demostraron que no había diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en las complicaciones. Una vez más, los pacientes incluidos en el estudio eran en su mayoría ASA I y II, así como también se incluyeron pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

USO DE FLUIDOS Y VASOPRESORES

En nuestro estudio, aunque los pacientes de ambos grupos recibieron casi la misma cantidad neta de fluidos perioperatorios, y que el número de pacientes que fueron tratados con vasopresores durante la intervención no fue estadísticamente significativo entre los dos grupos; sin embargo, el 41,8% de los pacientes del grupo de estudio recibió inotrópicos en comparación con ninguno en el grupo control. Esto no es sorprendente, ya que el uso de fármacos inotrópicos forma parte del algoritmo para el grupo tratado por objetivos. En futuros estudios, habrá que estudiar si el uso de una mayor cantidad de vasopresores tiene alguna relación con la disminución de las complicaciones.

Un meta-análisis publicado recientemente, no pudo confirmar que haya un mayor riesgo de complicaciones cardíacas relacionadas con el tratamiento de fármacos inotrópicos por el uso de la fluidoterapia guiada por objetivo [83],

pero es importante tener en cuenta que, si la indicación de fármacos inotrópicos se incrementa sobre la base de estos resultados, será necesario prestar especial atención en los pacientes cardíacos de alto riesgo, donde las guías clínicas actuales recomiendan el tratamiento perioperatorio con β -bloqueantes como cardioprotección [92]. Aunque en nuestros pacientes no encontramos ningún signo de isquemia postoperatoria, son necesarios estudios adicionales dirigidos a este creciente subgrupo de pacientes quirúrgicos.

El análisis detallado de los parámetros hemodinámicos intraoperatorios sugiere que el momento de la carga de líquido fue más adecuado en el grupo de estudio ya que la presión arterial media fue estadísticamente significativa más alta en cuatro momentos de medida (30, 45, 120 y 150 minutos). También fue significativa en el momento inmediatamente después de la llegada a la URPA.

Estos datos intra y postoperatorios sugieren que si no hay un algoritmo de manejo, la fluidoterapia no está dirigida y puede haber un retraso en la administración de fluidos y/o fármacos vasoactivos debido al temor de los anesthesiólogos de la sobrecarga hídrica y de sus potenciales consecuencias dañinas.

La intervención de este estudio, es decir, la modificación de la terapia hemodinámica, se inicializa durante la intervención quirúrgica. La intención era iniciar la 'fluidoterapia guiada por objetivos temprana' para maximizar el beneficio del tratamiento durante todo el curso perioperatorio de los pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de todo lo anteriormente expuesto, existen varias limitaciones en este estudio: Sólo los pacientes fueron ciegos a la asignación de los grupos. Los médicos, las enfermeras y los investigadores no podían ser ciegos por el uso de la variación de la presión de pulso, la monitorización del índice cardíaco y la aplicación de los algoritmos correspondientes. Por otra parte, decidimos omitir cualquier monitorización adicional en el grupo control con tal de garantizar que el anestesiólogo encargado del mantenimiento clínico no tuviera ninguna información respecto a la variación de la presión de pulso o a la tendencia del índice cardíaco. Ciertamente, habría sido de interés tener estos datos para poder compararlos con los del grupo de estudio.

El manejo hemodinámico en el grupo control se realizó enteramente a discreción del anestesiólogo asignado a la cirugía en concreto, asumimos que el cuidado en el GrC era adecuado según la experiencia clínica y las normas locales en las instituciones participantes, ya que todos los centros son universitarios y con un alto volumen de pacientes. Por supuesto, no podemos excluir totalmente la posibilidad de que el diferencia en los resultados no se deba por estar más pendientes del manejo hemodinámico en el grupo de estudio respecto al grupo control. El presente estudio no puede garantizar que el algoritmo de manejo hemodinámico propuesto, guiado mediante el índice cardíaco, es superior o no a otros algoritmos descritos previamente o simplemente distintos.

Por otra parte, la duración de la estancia hospitalaria es un factor importante para el paciente individual, así como para el sistema sanitario; sin embargo, es

obvio que se ve afectada por muchos aspectos además de las complicaciones postoperatorias, incluyendo el estado de salud preoperatorio de los enfermos, así como también por aspectos sociales, estructurales y logísticos de cada sistema sanitario.

Por último, los resultados de este estudio no son transferibles a todos los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, ya que el análisis del contorno del pulso arterial y la determinación de VPP sólo funciona de forma fiable en pacientes sin arritmias graves y bajo ventilación totalmente controlada.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- This is the first randomized multi-center study on perioperative hemodynamic GDT for patients undergoing major abdominal surgery.
- The perioperative use of an algorithm for hemodynamic therapy, based on radial artery pulse contour analysis, leads to a reduction of postoperative complications in patients undergoing intra-abdominal surgery.
- There were no differences in length of stay in postanesthesia care unit or hospital stay
- There was no difference in mortality between the two groups
- The net amount of fluid and volume application is not increased by the application of a goal-directed hemodynamic algorithm based on Pulse Pressure Variation, Cardiac Index and Mean Arterial Pressure.
- The proposed algorithm driven hemodynamic optimization induces in some patients the additional application of inotropes. It needs to be clarified in future studies, if this application contributed to the reduction in complications.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012, 380(9847):1059-65.
2. Strunden MS, Heckel K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Ann Intensive Care* 2011, 1(1):2.
3. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002, 57(9):845-9.
4. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006, 93(9):1069-76.
5. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005, 95(5):634-42.
6. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, Della Rocca G. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care* 2011, 15(3):R132.
7. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997, 315(7113):909-12.
8. Bartha E, Arfwedson C, Innell A, Fernlund ME, Andersson LE, Kalman S. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth* 2013, 110(4):545-53.
9. Zhang Z, Xu X, Ni H. Small studies may overestimate the effect sizes in critical care meta-analyses: a meta-epidemiological study. *Crit Care* 2013, 9;17(1):R2.

10. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994, 20(2):99-104.
11. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent JL. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2012, 38(3):422-8.
12. Breukers RM, Sepheikhoy S, Spiegelberg SR, Groeneveld AB. Cardiac output measured by a new arterial pressure waveform analysis method without calibration compared with thermodilution after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, 21(5):632-5.
13. Button D, Weibel L, Reuthebuch O, Genoni M, Zollinger A, Hofer CK. Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007, 99(3):329-36.
14. Krejci V, Vannucci A, Abbas A, Chapman W, Kangrga IM. Comparison of calibrated and uncalibrated arterial pressure-based cardiac output monitors during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2010, 16(6):773-82.
15. Slagt C, Beute J, Hoeksema M, Malagon I, Mulder JW, Groeneveld JA. Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis without calibration vs. thermodilution in septic shock: evolving accuracy of software versions. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27(6):550-4.
16. Petzoldt M, Riedel C, Braeunig J, Haas S, Goepfert MS, Treede H, Baldus S, Goetz AE, Reuter DA. Stroke volume determination using transcatheter pulmonary thermodilution and arterial pulse contour analysis in severe aortic valve disease. *Intensive Care Med* 2013, 39(4):601-11.
17. Biais M, Bernard O, Ha JC, Degryse C, Sztark F. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth* 2010, 104(4):407-13.

18. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2009, 103(5):678-84.
19. Gouvêa G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Martinho JM. Evaluation of the pulse pressure variation index as a predictor of fluid responsiveness during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 2009, 103(2):238-43.
20. Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care* 2011, 26(3):328.
21. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002, 88(1):124-6.
22. Reuter DA, Goresch T, Goepfert MS, Wildhirt SM, Kilger E, Goetz AE. Effects of mid-line thoracotomy on the interaction between mechanical ventilation and cardiac filling during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004, 92(6):808-13.
23. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010, 14(3):R118.
24. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007, 11(5):R100.
25. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011, 112(6):1392-402.

26. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002, 89: 622–32.
27. Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesthesiol Scand* 2002, 46: 1089–93.
28. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 2005, 100: 1093–106.
29. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006, 202: 971–89.
30. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008, 109: 723–40.
31. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, 20: 265–83.
32. Mehta N, Fernandez-Bustamante A, Seres T. A review of intraoperative goal-directed therapy using arterial waveform analysis for assessment of cardiac output. *ScientificWorldJournal* 2014, 2014:702964.
33. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008, 109(4):723-40.
34. Della Rocca G, Vetrugno L, Tripi G, Deana C, Barbariol F, Pompei L. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiol* 2014, 14:62.
35. Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Foss NB, Husted H, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 2007, 105(2):465-74.
36. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P, Kehlet H. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007, 99(4):500-8.

37. Abraham-Nordling M, Hjern F, Pollack J, Prytz M, Borg T, Kressner U. Randomized clinical trial of fluid restriction in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012, 99(2):186-91.
38. Lobo SM, Ronchi LS, Oliveira NE, Brandão PG, Froes A, Cunrath GS, Nishiyama KG, Netinho JG, Lobo FR. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care* 2011, 15(5):R226.
39. Steppan J, Hofer S, Funke B, Brenner T, Henrich M, Martin E, Weitz J, Hofmann U, Weigand MA. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalix. *J Surg Res* 2011, 165(1):136-41.
40. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011, 15(3):R154.
41. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345(19):1368-77.
42. McGee WT, Raghunathan K. Physiologic goal-directed therapy in the perioperative period: the volume prescription for high-risk patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013, 27(6):1079-86.
43. Della Rocca G, Pompei L. Goal-directed therapy in anesthesia: any clinical impact or just a fashion? *Minerva Anesthesiol* 2011, 77(5):545-53.
44. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol* 2008, 74(4):123-35.
45. Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. *Crit Care Clin* 2015, 31(1):113-32.
46. Schachtrupp A, Graf J, Tons C, Hoer J, Fackeldey V, Schumpelick V. Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 2003, 55(4):734-40.

47. Hofer CK, Rex S, Ganter MT. Update on minimally invasive hemodynamic monitoring in thoracic anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014, 27(1):28-35.
48. Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010, 24(3):487-97.
49. Parry-Jones AJD, Pittman JAL. Arterial pressure and stroke volume variability as measurements for cardiovascular optimization. *Int J Intensive Care* 2003, 10:2 (67-72).
50. De Backer D, Pinsky MR. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med* 2007, 33(7):1111-3.
51. Lamia B, Ochagavía A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med* 2007, 33(7):1125-32.
52. Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005, 33(12):2757-62.
53. Montenij LJ, de Waal EE, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011, 24(6):651-6.
54. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring. *Med Intensiva* 2011, 35(9):552-61.
55. Kirton OC, Calabrese RC, Staff I. Increasing use of less-invasive hemodynamic monitoring in 3 specialty surgical intensive care units: a 5-year experience at a tertiary medical center. *J Intensive Care Med* 2015, 30(1):30-6.
56. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation* 2009, 119(1):147-52.
57. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest* 2007, 132(6):2020-9.

-
58. Robin E, Costecalde M, Lebuffe G, Vallet B. Clinical relevance of data from the pulmonary artery catheter. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S3.
 59. Gunn SR, Fink MP, Wallace B. Equipment review: the success of early goal directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. *Crit Care* 2005, 9(4):349-59.
 60. de Waal EE, Wappler F, Buhre WF. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009, 22(1):71-7.
 61. McGee WT, Mailloux P, Jodka P, Thomas J. The pulmonary artery catheter in critical care. *Semin Dial* 2006, 19(6):480-91.
 62. Vincent JL, Pinsky MR, Sprung CL, Levy M, Marini JJ, Payen D, Rhodes A, Takala J. The pulmonary artery catheter: in medio virtus. *Crit Care Med* 2008, 36(11):3093-6.
 63. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A, Dib JC, Dubois C. Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med* 2007, 33(7):1191-4.
 64. de Waal EE, Konings MK, Kalkman CJ, Buhre WF. Assessment of stroke volume index with three different bioimpedance algorithms: lack of agreement compared to thermodilution. *Intensive Care Med* 2008, 34(4):735-9.
 65. Kupersztych-Hagege E, Teboul JL, Artigas A, Talbot A, Sabatier C, Richard C, Monnet X. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013, 111(6):961-6.
 66. Fagnoul D, Vincent JL, Backer de D. Cardiac output measurements using the bioreactance technique in critically ill patients. *Crit Care* 2012, 16(6):460.
 67. Jaffe MB. Partial CO₂ rebreathing cardiac output--operating principles of the NICO system. *J Clin Monit Comput* 1999, 15(6):387-401.

-
68. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993 May, 74(5):2566-73.
 69. Gödje O, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A, Pfeiffer UJ. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002, 30(1):52-8.
 70. de Waal EE, Kalkman CJ, Rex S, Buhre WF. Validation of a new arterial pulse contour-based cardiac output device. *Crit Care Med* 2007, 35(8):1904-9.
 71. Bubenek-Turconi SI, Craciun M, Miclea I, Perel A. Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg* 2013, 117(2):366-72.
 72. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defence reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957, 38(1):79-96.
 73. Holland J, Carey M, Hughes N, Sweeney K, Byrne PJ, Healy M, Ravi N, Reynolds JV. Intraoperative splanchnic hypoperfusion, increased intestinal permeability, down-regulation of monocyte class II major histocompatibility complex expression, exaggerated acute phase response, and sepsis. *Am J Surg* 2005, 190(3):393-400.
 74. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness. *Shock* 2007, 28(4):384-93.
 75. Gottrup F, Firmin R, Rabkin J, Halliday BJ, Hunt TK. Directly measured tissue oxygen tension and arterial oxygen tension assess tissue perfusion. *Crit Care Med* 1987, 15(11):1030-6.
 76. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA. The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med* 1979, 301(1):13-23.

77. Arkiliç CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, Fleshman JW, Kurz A. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery* 2003, 133(1):49-55.
78. Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI; Outcomes Research Group. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 2000, 342(3):161-7.
79. Peng K, Li J, Cheng H, Ji FH. Goal-directed fluid therapy based on stroke volume variations improves fluid management and gastrointestinal perfusion in patients undergoing major orthopedic surgery. *Med Princ Pract* 2014, 23(5):413-20.
80. Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, Higuera E, Escribano S, Bystritski D, Pascual J, Fernández-Garijo P, de Prada B, Muriel A, Pizov R. Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed therapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg* 2014, 119(3):579-87.
81. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014, 112(4):648-59.
82. Benes J, Zatloukal J, Simanova A, Chytra I, Kasal E. Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results. *BMC Anesthesiol* 2014, 14:40.
83. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000, 342(18):1301-8.
84. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 1971, 44(1):130-42.
85. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high

-
- risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010, 14(3):R118.
86. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005, 9(6):R687-93
87. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011, 112(6):1392-402.
88. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013, 111(4):535-48.
89. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012, 108(1):53-62.
90. Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996, 77(2):217-22.
91. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993, 76(5):1067-71
92. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27(2):92-137.

ANEXO 1

Hoja de información al paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. Versión 1.1, de 19 de julio de 2011

Título: Comparación aleatorizada de la monitorización continua del índice cardíaco (ProAQT) a través de una línea arterial versus la monitorización estándar en pacientes de cirugía general.

Código: AQT-011

Promotor: Pulsion Medical Systems GA

Lea atentamente esta información:

Se le ofrece la posibilidad de participar voluntariamente en este estudio. Antes de que acceda a participar le pedimos que lea lo siguiente y haga todas las preguntas que desee para asegurarse de que comprende lo que supondrá su participación.

1.-Antecedentes

El tipo de operación a la que va a ser sometido implica una serie de factores de riesgo, como el uso de anestesia, la operación en sí y, tal vez la pérdida de sangre, que puede llevar a problemas circulatorios. Por esta razón, el corazón y la circulación son monitorizados durante toda la operación por un anesthesiólogo.

Durante la operación se le realizará la medición de la presión arterial no invasiva (con un manguito de aire en el brazo), la medición periférica de oxígeno (con un dedal en la mano), la frecuencia cardíaca y el electrocardiograma, así como una medición directa y continua de la presión arterial a través de una cánula colocada en una arteria en el interior de su muñeca.

A través de esta cánula somos capaces de medir continuamente la presión de la sangre del corazón, así como deducir la presión arterial del resto del cuerpo.

Con la aplicación de una nueva tecnología, la llamada *método de análisis de la onda del pulso arterial*, ahora es posible a través de la cánula de la arteria de la muñeca obtener más información acerca de la circulación.

2.- ¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El propósito de este estudio es utilizar esta información adicional para dirigir los tratamientos de la circulación. En numerosas referencias científicas de años anteriores se ha discutido el hecho de que para este tipo de operaciones, cuando los tratamientos se orientan de este modo, se mejorarían los resultados y las complicaciones se reducirían.

3.- ¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide su participación en este estudio ya que usted va a ser sometido a operación de cirugía general, que requiere vigilancia de la circulación y monitorización de la tensión arterial de forma continua a través de la arteria radial.

4.- ¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Su participación es voluntaria y no supondrá un cambio sustancial en su tratamiento. Si decide participar en este estudio, será introducido al azar en uno de los dos grupos de tratamiento posible:

Grupo 1: Cánula en arteria radial mediante monitor habitual, con información sobre la tensión arterial de forma continua

Grupo 2: Cánula en arteria radial mediante monitor más actual, con información adicional sobre la circulación.

5.- ¿Cuáles son los riesgos del tratamiento que se propone?

No existen riesgos potenciales para usted por participar en este estudio, ya que todas las pruebas que se le van a realizar, están dentro de la práctica clínica habitual. Existe la posibilidad de que su evolución clínica sea distinta con la aplicación de la nueva monitorización, pero en todo caso, la previsión es de que sea mejor respecto de la habitual.

Los medicamentos que se van a utilizar, son los que se usan habitualmente en el tratamiento de su enfermedad, por lo que el riesgo de efectos adversos desconocidos es el mismo que existe en toda anestesia general, en la que no se esté realizando ningún estudio.

6.- ¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es posible que la participación en este estudio no implique beneficios directos para usted, pero su participación en este estudio permitirá desvelar si el tratamiento de la circulación apoyado con los datos del nuevo monitor aporta algún beneficio en pacientes sometidos a una operación similar.

7.- ¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

8.- Manejo clínico alternativo.

El manejo clínico alternativo que existe es el habitual para este tipo de operación. Hay que aclarar, que en este estudio usted tiene el 50% de posibilidades de que se le aplique este tipo de manejo clínico.

9.- ¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente a su médico las dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, Dr. J. Belda (Servicio de Anestesiología y Reanimación) en el teléfono 963862653.

10.- Confidencialidad

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla el artículo 5 de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

A los datos obtenidos de este estudio, sólo podrán tener acceso el personal investigador, el monitor del estudio y las autoridades competentes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Comparación aleatorizada de la monitorización continua del índice cardíaco (ProAQT) a través de una línea arterial versus la monitorización estándar en pacientes de cirugía general. Estudio clínico prospectivo, controlado, aleatorizado, multicéntrico.

Yo,

Nombre y apellidos

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria, pudiendo revocar mi autorización

Cuando quiera

Sin tener que dar explicaciones

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante o representante legal

Fecha

Firma del Investigador

Fecha

ANEXO 2

Publicaciones

**ABSTRACT PRESENTADO EN EL CONGRESO ALEMÁN DE ANESTESIA,
NUREMBERG, 2013.**



148	Wissenschaftliches Programm	Freie Vorträge
	Sonntag, 21. April 2013 10.30 - 12.00 Uhr	Saal Budapest
	WV 5 ZIELGERICHTETE THERAPIE RELOADED	
	Vorsitz: Ralf Michael Müllenbach, Würzburg Simon Schäfer, Essen	
	5.1 Einführung „Junior-Vorsitzender“ Simon Schäfer, Essen	
	5.2 Perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapie, basierend auf radialarterieller Pulskonturanalyse reduziert postoperative Komplikationen nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen. Eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie Cornelie Salzwedel, Hamburg; Jaume Puig, Valencia; Arne Carstens, Berthold Bein, Kiel; Zsolt Molnar, Krisztian Kiss, Szeged; Mikhail Kirov, Arkhangelsk; Javier Belda, Valencia; Samir Sakka, Köln; Daniel Reuter, Hamburg	
	5.3 Signifikante Volumen-Einsparung in der Postreanimationsphase unter Anwendung von Fibrinpeptid B β ₁₅₋₄₂ (FX06) im porcinen Modell Tobias Neumann, Köln; Matthias Grünewald, Ann-Christine Rosenthal, Isabelle Hartrampf, Berthold Bein, Kiel; Kai Zacharowski, Patrick Meybohm, Frankfurt am Main	
Sonntag, 21. April 2013	5.4 Einfluss einer frühen zielgerichteten hämodynamischen Therapie (EGDT) auf die myokardiale Funktion und den myokardialen Schaden in der Post-Reanimationsphase Peter Völk, Ann-Christine Rosenthal, Tobias Drews, Kiel; Tobias Neumann, Köln; Berthold Bein, Kiel; Patrick Meybohm, Frankfurt; Matthias Grünewald, Kiel	
	5.5 Effect of postoperative stimulation with GM-CSF or Mutagrip on the infection parameters of temperature, WBC, CRP, PCT and IL-6 Gunnar Lachmann, Johannes Kurth, Klaus-Dieter Wernecke, Claudia Spies, Berlin	
	5.6 Postoperatives Blutdruckmanagement nach herzchirurgischen Eingriffen ist mit einer geringeren Sterblichkeit, kürzerer Krankenhausverweildauer und weniger Komplikationen verbunden Felix Balzer, Mark Simon, Michael Sander, Berlin	
	5.7 Zusammenfassung „Senior-Vorsitzender“ Ralf Michael Müllenbach, Würzburg	

**Perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapie, basierend auf radialarterieller Pulsdruckvariation und kontinuierlicher Herz-Index-Berechnung, reduziert postoperative Komplikationen nach großen abdominal-chirurgischen Eingriffen.
Eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie.**

Fragestellung: Einige klinische Studien und Meta-Analysen konnten zeigen, dass intraoperative zielgerichtete Therapie (goal-directed therapy) das Outcome, insbesondere von Patienten die sich allgemeinchirurgischen Operationen unterziehen, signifikant verbessern kann [1-6] Unser Hypothese war, dass die Verwendung eines intraoperativen Behandlungsalgorithmus, basierend auf Pulsdruckvariation (PPV), Herzindex (HI) Verlauf über eine Pulskonturanalyse der Arteria radialis und mittlerer arterieller Blutdruck in einer Studiengruppe (SG) eine Reduktion an peri-operativen Komplikationen und einer Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer in abdominal-chirurgischen Patienten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (KG) führt.

Material und Methoden: Die Studie wurde als multizentrische Studie angelegt und durch die Ethikkommissionen aller fünf beteiligten Zentren genehmigt. 160 Patienten, die sich elektiven, großen, abdominal-chirurgischen Operationen unterzogen wurden in die SG (79 Patienten) oder KG (81 Patienten) randomisiert. In der SG wurde die intraoperative hämodynamisch Therapie anhand des Studienalgorithmus, basierend auf PPV, HI-Verlauf und MAP gesteuert. In der KG wurde die hämodynamische Therapie allein nach klinischer Einschätzung des verantwortlichen Anästhesisten geführt. Komplikationen und Outcome-Daten wurden bei allen Patienten bis 28 Tage postoperativ erhoben.

Ergebnisse: Die Gesamtanzahl an Komplikationen war signifikant niedriger in der SG (72 Komplikationen vs. 52 Komplikationen, $p=0.038$). Insbesondere war die Anzahl an Komplikationen aus dem Bereich Infektionen signifikant niedriger (SG: 13 Komplikationen vs. KG: 26 Komplikationen, $p=0.023$). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die postoperative Krankenhausaufenthaltsdauer (SG: 11 Tage vs. KG: 10 Tage, $p=0.929$).

Schlussfolgerungen: Diese multizentrische Studie bestätigt, dass intraoperative zielgerichtete Therapie mittels Pulsdruckvariation, Herz-Index-Verlauf und mittlerem arteriellen Druck zu einer Reduktion von postoperativen Komplikationen bei Patienten, die sich großen, abdominal-chirurgischen Operationen unterziehen, beiträgt.

Literatur:

1. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002;47:845-9
2. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006;93:1069-76
3. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005;95:634-42
4. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke SS, Myles PS, Ho KM. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery: A Stratified Meta-Analysis. *Anesth Analg* 2012;114:640-51
5. Gurgel ST, do Nascimento P. Maintaining Tissue Perfusion in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg* 2011;112:1384-91
6. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesth Analg* 2011;112:1392-402

Cornelie Salzwedel, M.D.1, Jaume Puig, M.D.2, Arne Carstens, M.D.3, Berthold Bein, M.D., Ph.D.3, Zsolt Molnar, M.D., Ph.D.4, Krisztian Kiss, M.D.4, Ayyaz Hussain M.D.5, Javier Belda, M.D., Ph.D.2, Mikhail Kirov, M.D., Ph.D.5, Samir G. Sakka, M.D., Ph.D.6, Daniel A. Reuter, M.D., Ph.D.1

1Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Germany; 2Department of Anesthesia and Critical Care, Hospital Clínico Universitario, University of Valencia, Spain; 3Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany; 4Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, University of Szeged, Hungary; 5Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; 6Department of Anesthesiology and Operative Intensive Care Medicine, Medical Center Cologne - Merheim, University Witten/Herdecke, Germany

**ABSTRACT PRESENTADO EN EL CONGRESO EUROPEO DE ANESTESIA,
BARCELONA, 2013.**

Publicado en Eur J Anaesthesiol. 2013 Jun; 30 (Suppl51): 78.



4AP8-4

Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery. A multi-center, prospective, randomized study [NCT014001283]

Salzwedel C., Puig J., ProAQT Outcome Study Group

University Hospital Hamburg-Eppendorf, Dept of Anaesthesiology, Hamburg, Germany

Background and Goal of Study: Single-center studies and meta-analyses have shown that intraoperative goal-directed therapy may improve outcome in surgical patients. We hypothesized that using a treatment algorithm based on pulse pressure variation, cardiac index trending by radial artery pulse contour analysis, and mean arterial pressure would result in reduced complications and reduced length of hospital stay in abdominal surgical patients.

Material and methods: This study was conducted as a multicenter study in five centers. All patients undergoing major abdominal surgery were checked for the in- and exclusion criteria (see table 1). After informed consent all eligible patients were randomized. In the study group (SG) hemodynamic therapy was guided by pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure. In the control group (CG) hemodynamic therapy was performed at the discretion of the treating anesthesiologist. Complications and Outcome data were recorded up to 28 days postoperatively for each patient. Non-parametric data were analysed with the Mann-Whitney U-test, categorical data were compared using χ^2 and Fisher's exact tests. A level of $p < 0.05$ was defined as statistically significant.

Results and Discussion: 160 patients were randomized to the SG (n=79 patients) or to the CG (n=81 patients). Patient characteristics are given in Table 2. The number of complications was significantly lower in the SG (72 complications vs. 52 complications, $p=0.038$). In particular, infection complications were significantly reduced (SG: 13 complications vs. CG: 26 complications, $p=0.023$). These data match well with previously reported findings [1-3]. There were no significant differences between the two groups for length of hospital stay (SG: 11 days vs. CG: 10 days, $p=0.929$).

Conclusions: This multi-center study confirms that hemodynamic goal-directed therapy using pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure as the key parameters leads to a decrease in postoperative complications in patients undergoing major abdominal surgery.

Literature:

1. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke SS et al. *Anesth Analg* 2012;114:640-651;
2. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F et al. *Crit Care* 2011;15:R154;
3. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. *Anesth Analg* 2011;112:1392-1402

ARTÍCULO PUBLICADO EN CRITICAL CARE FORUM, 2013.

Crit Care. 2013 Sep 8;17(5)R191

Salzwedel et al. *Critical Care* 2013, **17**:R191
<http://ccforum.com/content/17/5/R191>



RESEARCH

Open Access

Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study

Cornelie Salzwedel^{1†}, Jaume Puig^{2†}, Arne Carstens³, Berthold Bein³, Zsolt Molnar⁴, Krisztian Kiss⁴, Ayyaz Hussain⁵, Javier Belda², Mikhail Y Kirov⁵, Samir G Sakka⁶ and Daniel A Reuter^{1*}

Abstract

Introduction: Several single-center studies and meta-analyses have shown that perioperative goal-directed therapy may significantly improve outcomes in general surgical patients. We hypothesized that using a treatment algorithm based on pulse pressure variation, cardiac index trending by radial artery pulse contour analysis, and mean arterial pressure in a study group (SG), would result in reduced complications, reduced length of hospital stay and quicker return of bowel movement postoperatively in abdominal surgical patients, when compared to a control group (CG).

Methods: 160 patients undergoing elective major abdominal surgery were randomized to the SG (79 patients) or to the CG (81 patients). In the SG hemodynamic therapy was guided by pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure. In the CG hemodynamic therapy was performed at the discretion of the treating anesthesiologist. Outcome data were recorded up to 28 days postoperatively.

Results: The total number of complications was significantly lower in the SG (72 vs. 52 complications, $p = 0.038$). In particular, infection complications were significantly reduced (SG: 13 vs. CG: 26 complications, $p = 0.023$). There were no significant differences between the two groups for return of bowel movement (SG: 3 vs. CG: 2 days postoperatively, $p = 0.316$), duration of post anesthesia care unit stay (SG: 180 vs. CG: 180 minutes, $p = 0.516$) or length of hospital stay (SG: 11 vs. CG: 10 days, $p = 0.929$).

Conclusions: This multi-center study demonstrates that hemodynamic goal-directed therapy using pulse pressure variation, cardiac index trending and mean arterial pressure as the key parameters leads to a decrease in postoperative complications in patients undergoing major abdominal surgery.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT01401283.

* Correspondence: dreuter@uke.de)

†Equal contributors

¹Department of Anesthesiology, Center of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2013 Salzwedel et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

