



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



SHOCK HIPOVOLÉMICO FLUIDOTERAPIA Y LESIÓN ENDOTELIAL

Dra Nuria García Gregorio
Dra Noemi Almenara Almenara (MIR3)

Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

ÍNDICE

SHOCK HIPOVOLÉMICO

- Definición
- Causas
- Fisiopatología

FLUIDOTERAPIA

- Evolución
- Tipos de fluidos

LESIÓN ENDOTELIAL

- Fisiología endotelial
- Lesión endotelial



SHOCK HIPOVOLÉMICO



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

DEFINICIONES

SHOCK:

- *“Incapacidad del cuerpo para mantener una adecuada perfusión de los órganos”.*

CLÍNICA
HIPOTENSIÓN
TAQUICARDIA
TAQUIPNEA
OLIGURIA (<1ml/kg/h)
DISMINUCIÓN DEL NIVEL DE ALERTA
SUDORACIÓN
LIVIDECES



DEFINICIONES

SHOCK HIPOVOLÉMICO

- « Volumen intravascular inadecuado debido a la pérdida o la redistribución de la sangre, el plasma u otro líquido corporal”.

Hypovolemic Shock Resuscitation

Leslie Kobayashi, MD, Todd W. Costantini, MD,
Raul Coimbra, MD, PhD*

→ NO HEMORRÁGICO

→ HEMORRÁGICO

- **Trauma**
- Hemorragia masiva perioperatoria

Mientras no se demuestre lo contrario:
Shock hemorrágico = causa de hipotensión en todos los traumas



DEFINICIONES

SHOCK HEMORRÁGICO:

- **Pérdida sanguínea aguda** que ocasiona un flujo sanguíneo ineficaz, incapaz de mantener una adecuada perfusión y oxigenación del organismo, originando un desequilibrio entre el aporte y la demanda de O₂.

CLASIFICACIÓN

	Class I	Class II	Class III	Class IV
Blood loss (mL)	<750	750–1500	1500–2000	≥2000
Blood loss (% blood volume)	≤15%	15%–30%	30%–40%	≥40%
Pulse rate (BPM)	<100	>100	>120	>140
Blood pressure	Normal	Normal	↓	↓
Pulse pressure	Normal or ↑	↓	↓	↓
Capillary refill	Normal	Delayed	Delayed	Delayed

Advanced Trauma Life Support (ATLS)

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



DEFINICIONES

PÉRDIDA SANGUÍNEA MASIVA

Pérdida del volumen sanguíneo entero en menos de 24h

Pérdida del 50% del volumen sanguíneo en menos de 3 horas

Pérdida de 150 mL/min de sangre

Pérdida de 1,5 mL/kg/min de sangre

Pérdida sanguínea rápida que lleva a fallo circulatorio.

Data from Fraga GP, Bansal V, Coimbra R. Transfusion of blood products in trauma: an update
J Emerg Med 2010;39(2)253,60

TRANSFUSIÓN MASIVA: ≥ 10 CH en 24 horas



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014**

FISIOPATOLOGÍA

Shock debido a hemorragia y trauma

FASE I: Compensada

- Vasoconstricción mediada por catecolaminas
- Redistribución volumen sanguíneo hacia cerebro y corazón
- Desplazamiento H_2O , proteínas e iones de espacio extravascular hacia intravascular.

FASE II: Parcialmente compensada

- Falla autorregulación de lechos vasculares. Flujo tisular "presión dependiente"
- Hipoxia tisular:
 - metabolismo anaerobio
 - alt. membrana celular
- Hipoperfusión intestinal:
 - desplaz. sustancias a linfa
 - estado proinflamatorio
 - FMO

FASE III: Descompensada

- Vasodilatación sistémica
- Bradicardia
- FMO



SHOCK HIPOVOLÉMICO: OBJETIVOS DE LA REANIMACIÓN CON FLUIDOS

Objetivos de la reanimación con fluidos

1. Restaurar presión de perfusión tisular efectiva
2. Transporte de oxígeno

NO es necesario alcanzar cifras de PA “normal”

Riesgo de: ↑ sangrado y coagulopatía

“Mantenimiento de la perfusión crítica”



Consecuencias de un volumen de reanimación agresivo

• Celular

- Acidificación citosólica
- Inactivación de proteinkinasa
- Disrupción de la fosforilación
- Alteraciones en la polarización de membranas

• Inflamatorio

- Activación fosfolipasa A₂
- Producción TNF
- Factor α (TNF α)
- Aumento niveles IL-6-8-10

• Endocrino-metabólico

- Alteración metabolismo glucosa
- Alt liberación insulina
- Estado hipercatabólico

• Cardíaco

- Alt potenciales acción miocitos
- Disminución GC
- Arritmias
- Alteración función ventricular

• Pulmonar

- Edema
- LPA/SDRA

• Gastrointestinal

- Traslocación bacteriana
- Ileo
- Deshiscencia anastomosis
- Síndrome compartimental

• Tejidos blandos

- Alteración en tiempo curación
- ACS

• Coagulación/Hemorragia

- Dilución factores coagulantes
- Incremento volumen hemorrágico
- Disminución viscosidad

• Neurológico

- Alt metabolismo neurotransmisores
- Alt en liberación catecolaminas, glutamato y ACh

Review Article

THE CELLULAR, METABOLIC, AND SYSTEMIC CONSEQUENCES OF AGGRESSIVE FLUID RESUSCITATION STRATEGIES

Bryan A. Cotton, Jeffrey S. Guy, John A. Morris Jr, and Najj N. Abumrad
Department of General Surgery, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN

Received 17 Jan 2006; first review completed 31 Jan 2006; accepted in final form 17 Feb 2006





MANTENIMIENTO DE LA PERFUSIÓN CRÍTICA

Perfusión e inflamación están estrechamente relacionadas

- La inflamación es consecuencia de la lesión tisular hipóxica 2^{aria} a:
 - Estados de bajo flujo sanguíneo mantenido (hipoperfusión)
 - Hipervolemia por excesiva reposición de fluidos
 - Producción de especies reactivas de O₂ durante la reperfusión



Mantenimiento de perfusión crítica

- ¿Qué grado y cuánto tiempo podemos tolerar la hipotensión e hipoperfusión?
- ¿Qué fluidos utilizar?
- ¿Cómo manejar la reperfusión tras el control del sangrado?

“Fluidoterapia *agresiva*” → ↑ inflamación sistémica, dilución coágulo, resangrado

“Fluidoterapia *restrictiva*” → Isquemia: ↑ inflamación
↓ coagulación





FLUIDOTERAPIA



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

EVOLUCIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA

¿ De qué partimos ?

¿ En qué punto estamos ?

¿ Hacia dónde vamos ?



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

New Trends

Curr Probl Surg, August 2011



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 10 de Junio de 2014

EVOLUCIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA

TABLE 2. Historical trends in resuscitation strategies

Era	Resuscitation approaches and other related issues	Outcomes
WWI	None	Early death
WWII/Korean War	Albumin, plasma, and blood use	Better early survival but organ failure resulting in late deaths (especially acute renal failure)
Vietnam War	Crystalloids and banked blood use. Improved rapid evacuation methods	Better early survival. Organ failure resulting in late deaths still a problem, with less acute renal failure and more ARDS
1970s-early 1980s	Goal-directed aggressive resuscitation, use of pulmonary artery catheters, and oxygen delivery calculations to deliver "supra-normal" resuscitation	Further improvement in early survival, increased MOF, and late deaths
Mid 1980s-1990s	Rapid field triage, maturation of civilian trauma systems, introduction of "damage control surgery," improved ICU care	Improved early survival in severely injured. More MOF but better survival in MOF patients due to improved ICU care
Afghanistan and Iraq wars	<p>Dramatic improvement in triage and long distance transfers. Excellent in-transit ICU care. "Damage Control Resuscitation," permissive hypotension, limited use of crystalloids, early use of blood products, higher ratio of FFP and platelets, and fresh whole blood use. In field use of recombinant factor VII. Development and use of advanced hemostatic dressings. Significant improvements in injury prevention with better body armor, and protective gear.</p> <p>Adoption of battlefield strategies by civilian trauma centers</p>	<p>Lowest KIA rate in any major conflict. Decreased incidence of ARDS, MOF, and coagulopathy.</p> <p>Significant improvement in early and late survival and long-term outcomes compared to historical controls.</p>

ARDS, acute respiratory distress syndrome; MOF, multiple organ failure; ICU, intensive care unit; FFP, fresh frozen plasma; KIA, killed in action.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 10 de Junio de 2014

EVOLUCIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA

¿ De qué partimos ?

Fluidoterapia “ agresiva ”

“ Reposición de fluidos necesaria tanto para reponer el volumen intravascular como para rellenar el espacio intersticial”

“Grandes volúmenes de cristaloides isotónicos mejoran supervivencia.”

Proponían:

Reposición con fluidos **3:1** volumen sanguíneo perdido.
8:1 en caso de shock severo.

Aparición del concepto de : “**Shock lung**” = SDRA



EVOLUCIÓN DE LA FLUIDOTERAPIA

¿ En qué punto estamos ?

“REANIMACIÓN DE CONTROL DE DAÑOS”

- 1) Hipotensión permisiva
- 2) Uso temprano de hemoderivados con ratios altos (CH:PFC:Plaquetas)
- 1) Uso selectivo de adyuvantes de la coagulación

Objetivos:

- Minimizar el sangrado
- Incrementar la perfusión de órganos
- Prevenir la coagulopatía
- Minimizar riesgos de FMO



Injury, Int. J. Care Injured 43 (2012) 1021–1028

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 10 de Junio de 2014

HIPO TENSION PERMISIVA

Hypovolemic Shock Resuscitation

Leslie Kobayashi, MD, Todd W. Costantini, MD,
Raul Coimbra, MD, PhD*

PAS 80-90 mmHg

PAM 50-60 mmHg

Perfusión cerebral mantenida

¿Hasta cuándo? *Hasta control del sangrado*

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1994, by the Massachusetts Medical Society

Volume 331

OCTOBER 27, 1994

Number 17

IMMEDIATE VERSUS DELAYED FLUID RESUSCITATION FOR HYPOTENSIVE PATIENTS WITH PENETRATING TORSO INJURIES

WILLIAM H. BIGGELL, M.D., MATTHEW J. WALL, JR., M.D., PAUL E. PEPE, M.D.,
R. RUSSELL MARTIN, M.D., VICTORIA F. GINGER, M.S.N., MARY K. ALLEN, B.A.,
AND KENNETH L. MATTOX, M.D.

N Engl J Med 1994; 331:1105-9

Estudio pacientes con trauma torácico:

Grupo 1: fluidoterapia clásica

Grupo 2: esperar hasta control quirúrgico del sangrado para inicio fluidoterapia

Supervivencia 62% vs 70%

Grupos especiales:

- Daño cerebral asociado
- Ancianos
- Enfermedad coronaria



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding (Review)

Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2014, Issue 3

Objetivo: Examinar el efecto sobre la mortalidad y los tiempos de coagulación de dos estrategias de fluidoterapia:

- inicio administración **temprano** vs **retrasado**
- volúmenes **grandes** vs **restrictivos**

Conclusiones: No se encontró ninguna evidencia a favor o en contra de ninguna de las dos estrategias.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

FLUIDOS

¿Cristaloides?

¿Coloides?

¿Qué tipo?

¿Efectos
adversos?



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

REVIEW ARTICLES



Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature

D. Orbegozo Cortés, A. Rayo Bonor and J. L. Vincent*

Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Route de Lennik 808, 1070 Brussels, Belgium

* Corresponding author. E-mail: jlvincen@ulb.ac.be

Revisión de 5060 artículos, 28 seleccionados.

Fluidos estudiados: Suero Salino, Ringer Lactato, Ringer Acetato, Plasmalyte

Efectos adversos observados:

- **Suero Salino** → **Acidosis hiperclorémica**, ¿Mayor sangrado y requerimiento transfusional en pacientes de alto riesgo?
- **Ringer Lactato** → **Incremento de los niveles de lactato** en sangre
- Ringer acetato y Plasmalyte requieren mayor estudio.
- Efectos sobre función renal, respuesta inflamatoria, T^a, función hepática, metabolismo glucosa, perfusión esplácnica.
- A nivel hemodinámico → no diferencias entre los diferentes fluidos

Gran **heterogeneidad** de los estudios (tipo de pacientes, volumen y duración de fluidoterapia, tipo de cristaloides empleados...)



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014**

¿Coloides o Cristaloides?

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock The CRISTAL Randomized Trial

Djillali Annane, MD, PhD; Shidasp Siami, MD; Samir Jaber, MD, PhD; Claude Martin, MD, PhD; Souheil Elatrous, MD; Adrien Descorps Declère, MD; Jean Charles Preiser, MD; Hervé Outin, MD; Gilles Troché, MD; Claire Charpentier, MD; Jean Louis Trouillet, MD; Antoine Kimmoun, MD; Xavier Forceville, MD, PhD; Michael Darmon, MD; Olivier Lesur, MD, PhD; Jean Reignier, MD; Fékri Abroug, MD; Philippe Berger, MD; Christophe Clec'h, MD, PhD; Joël Cousson, MD; Laure Thibault, MD; Sylvie Chevret, MD, PhD; for the CRISTAL Investigators

JAMA. 2013;310(17):1809-1817. doi:10.1001/jama.2013.280502

Published online October 9, 2013.

Conclusiones

En pacientes ingresados en UCI con hipovolemia:

- No se ha visto diferencia en cuanto a mortalidad a los 28 días
- Se ha visto **disminución de la mortalidad a los 90 días** con uso de **Coloides**



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



Available online at www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.JournalofSurgicalResearch.com



Initial assessment on the impact of crystalloids versus colloids during damage control resuscitation

Chrissy Guidry, DO,^{a,b} Elizabeth Gleeson, MD, MPH,^{a,c} Eric R. Simms, MD,^a Lance Stuke, MD, MPH,^d Peter Meade, MD, MPH,^a Norman E. McSwain Jr, MD,^a and Juan C. Duchesne, MD^{a,*}

^a Department of General Surgery, Tulane University School of Medicine, New Orleans, Louisiana

^b Department of General Surgery, Akron General Medical Center, Akron, Ohio

^c Department of General Surgery, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

^d Department of Surgery, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, Louisiana

Conclusiones:

Durante la resucitación de control de daños

- Empleo de volúmenes **elevados** de **crystalloides** → **disminución** de la supervivencia
- Empleo de volúmenes **bajos** de **coloides** → **incremento** de la supervivencia



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 October 2013
EMA/606303/2013

PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients

HES will be available in restricted patient populations

...The Committee concluded that there was clear evidence for an increased risk of kidney injury and mortality in critically ill and septic patients, and that therefore HES should no longer be used in these patients. However the PRAC agreed that **HES could continue to be used in patients with hypovolaemia caused by acute blood loss** where treatment with alternative infusions solutions known as 'crystalloids' alone are not considered to be sufficient.



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

RESEARCH

Open Access

Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimír Cerny³, Timothy J Coi
Enrique Fernández-Mondéjar⁴, Beverley J Hunt⁵, Radko Korna
Yves Ozier¹¹, Louis Riddez¹², Arthur Schultz¹³, Phillip F Stahel¹

IV. Tissue oxygenation, fluid and hypothermia

Volume replacement

Recommendation 18 We recommend a target systolic blood pressure of 80 to 100 mmHg until major bleeding has been stopped in the initial phase following trauma without brain injury (Grade 1C).

Rationale In order to maintain tissue oxygenation, traditional treatment of trauma patients uses early and aggressive fluid administration to restore blood volume. This approach may, however, increase the hydrostatic pressure on the wound, cause a dislodgement of blood clots, a dilution of coagulation factors and undesirable cooling of the patient. The concept of low-volume fluid resuscitation, so-called 'permissive hypotension', avoids the adverse effects of early aggressive resuscitation while maintaining a level of tissue perfusion that, although lower than normal, is adequate for short periods [130]. A controlled hypotensive fluid resuscitation should aim to achieve a mean arterial pressure of 65 mmHg or more [181]. Its general effectiveness remains to be confirmed in RCTs; however, studies have demonstrated increased survival when a low volume fluid resuscitation concept was used in penetrating trauma [182,183]. In

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



RESEARCH

Open Access

Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline

Rolf Rossaint¹, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny³, Timothy J Coats⁴, Jacques Duranteau⁵, Enrique Fernández-Mondéjar⁶, Beverley J Hunt⁷, Radko Komadina⁸, Giuseppe Nardi⁹, Edmund Neugebauer¹⁰, Yves Ozier¹¹, Louis Riddez¹², Arthur Schultz¹³, Phillip F Stahel¹⁴, Jean-Louis Vincent¹⁵, Donat R Spahn^{16*}

Fluid therapy

Recommendation 19 We recommend that crystalloids be applied initially to treat the bleeding trauma patient (Grade 1B). We suggest that hypertonic solutions also be considered during initial treatment (Grade 2B). We suggest that the addition of colloids be considered within the prescribed limits for each solution in haemodynamically unstable patients (Grade 2C).

different, often short, observation periods. It is therefore difficult to reach a definitive conclusion as to the advantage of one type of resuscitation fluid over the other. The Saline versus Albumin Fluid Evaluation study compared 4% albumin with 0.9% sodium chloride in 6997 ICU patients and showed that albumin administration was not associated with worse outcomes; however, there was a trend towards higher mortality in the brain trauma subgroup that received albumin ($P = 0.06$) [196]. Promising results have been obtained with hypertonic solutions. Recently, a double-blind, RCT in 209 patients with blunt traumatic injuries analysed the effect of the treatment with 250 ml of 7.5% hypertonic saline and 6% dextran 70 compared with lactated Ringer solution on organ failure. The intent-to-treat analysis demonstrated no significant difference in organ failure and in acute respiratory distress syndrome (ARDS)-free survival. How-



LESIÓN ENDOTELIAL



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

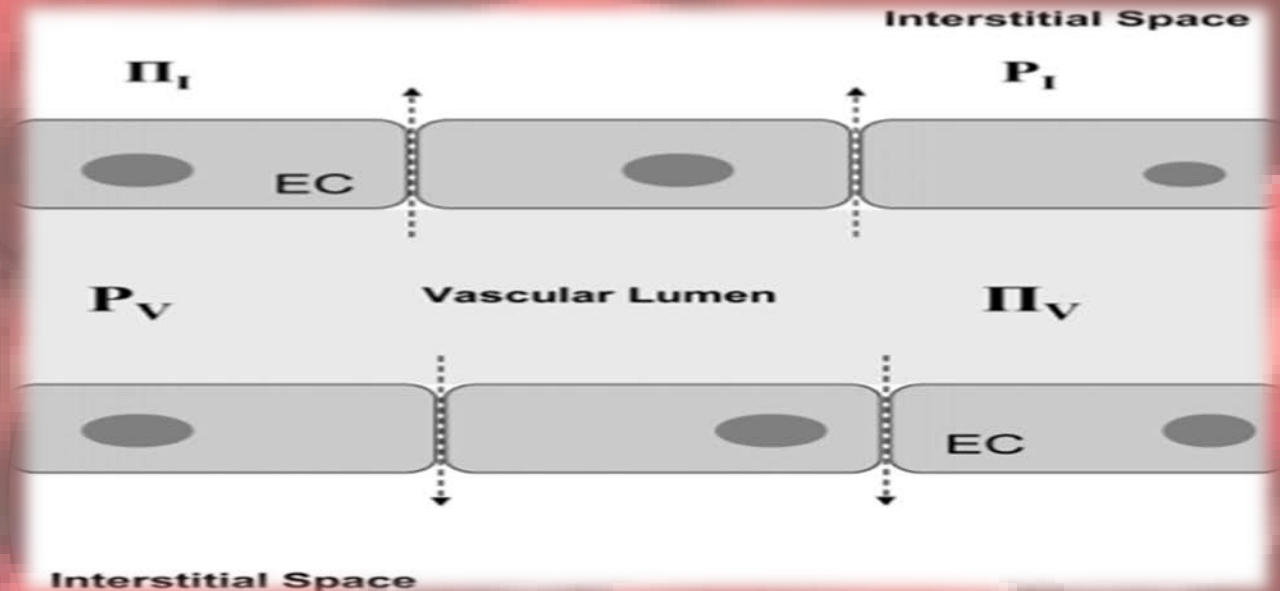
ENDOTELIO CAPILAR

A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology 2008;109:723-40)

Descripción clásica

“Modelo de Starling”

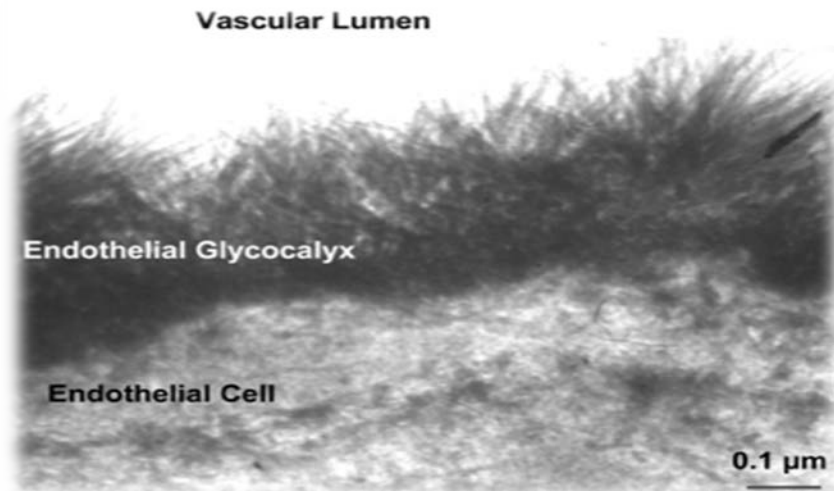
Células endoteliales y gradiente de presión oncótica opuesto a gradiente de presión hidrostática.



Se requiere concentración suficiente de proteínas plasmáticas para crear una fuerza opuesta al gradiente de presión hidrostática. No obstante se mantiene una pequeña salida de fluidos y proteínas de los vasos sanguíneos. Este exceso es sacado del espacio intersticial a través de los linfáticos de manera fisiológica.



GLICOCÁLIX ENDOTELIAL: “el portal hacia el espacio intersticial”



Superficie **protectora** sobre el endotelio vascular.

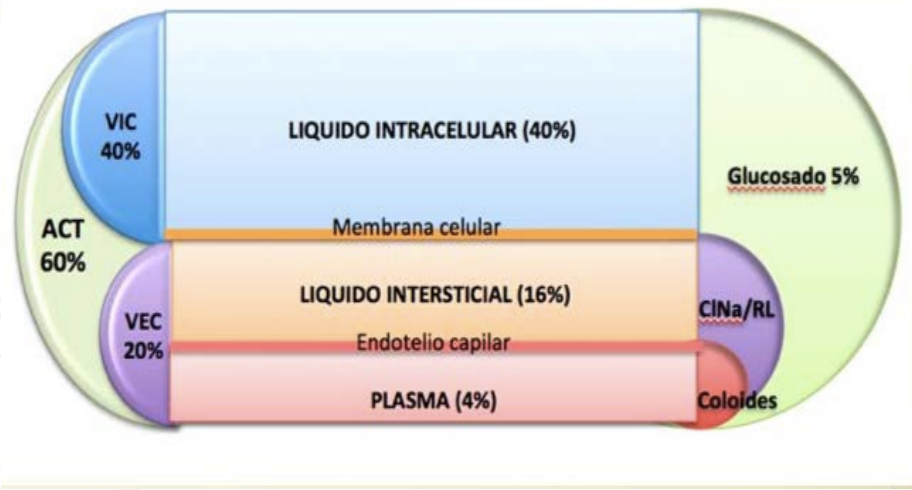
Constituido por: proteínas de membrana → Glicoproteínas y proteoglicanos (Syndecan-1, heparan-sulfato) unidas a componentes plasmáticos en equilibrio dinámico.

Grosor funcional de más de **1000nm**

Filtro molecular: retiene proteínas plasmáticas → **Presión coloidsmótica activa**



AGUA CORPORAL



DISTRIBUCIÓN DE LOS FLUIDOS

CRISTALOIDES → por todo el volumen extracelular

1/5 Intravascular

4/5 Escape intersticial

COLOIDES → “*Volumen efectivo*” = no fuga al intersticio

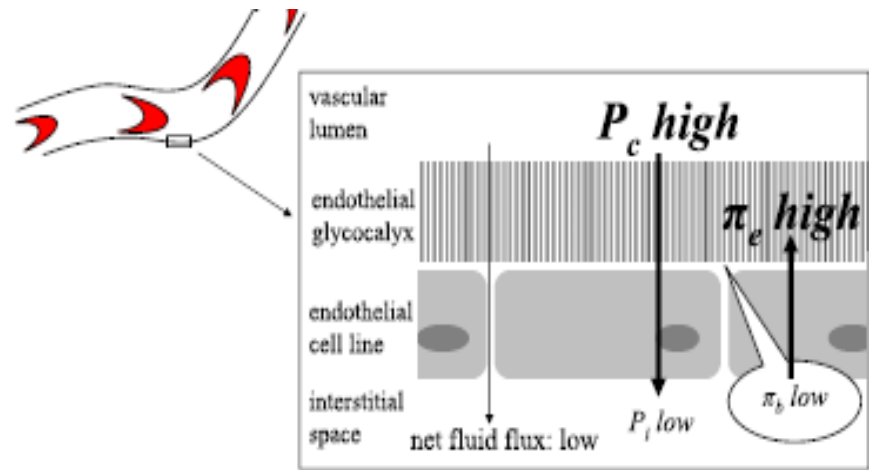
- Sangrado agudo: volumen efectivo = **90%**
- Paciente normovolémico: **2/3 fugan a intersticio** a los 5 min

Depende del estado de hidratación del paciente.



FUGA ENDOTELIAL tipo I

“fluide shifting”



- **Fisiológica**
- Permanente
- Desplazamiento de líquido + electrolitos, casi libre de proteínas
- Pequeña cantidad
- Aumenta si se infunden >> volúmenes de cristaloides



FUGA ENDOTELIAL Tipo II

- **Patológica**
- Se pierde líquido **rico en proteínas** (casi igual a concentración plasma)
- Causas :
 - Tipo de cirugía, extensión, duración
 - Lesión iatrogénica a nivel capilar y vénulas por stress mecánico
 - Exposición a toxinas, citoquinas
 - Activación de la cascada de coagulación
 - Lesión isquemia-reperfusión
 - **Hipervolemia** aguda



LESIÓN DEL GLICOCÁLIX

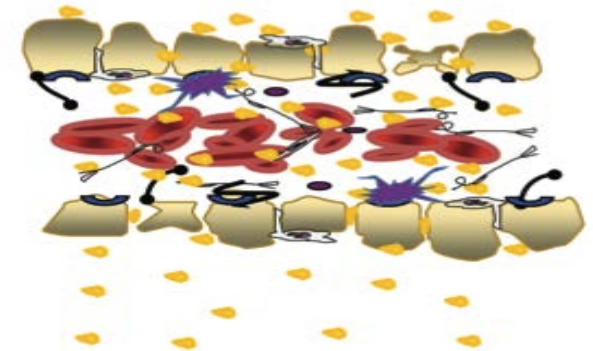
Por:

- **Isquemia-reperfusión**
- **Activación cascada inflamatoria** (TNF- α , LPS)

↓ Grosor ↑ Permeabilidad ↑ Edema

Adhesión de leucocitos al endotelio

Agregación plaquetaria



Cardiovascular Research (2010) 87, 300–310
doi:10.1093/cvr/cvq137

SPOTLIGHT REVIEW

Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential[†]

Bernhard F. Becker^{1*}, Daniel Chappell², Dirk Bruegger², Thorsten Anneck^{1,2}, and Matthias Jacob²

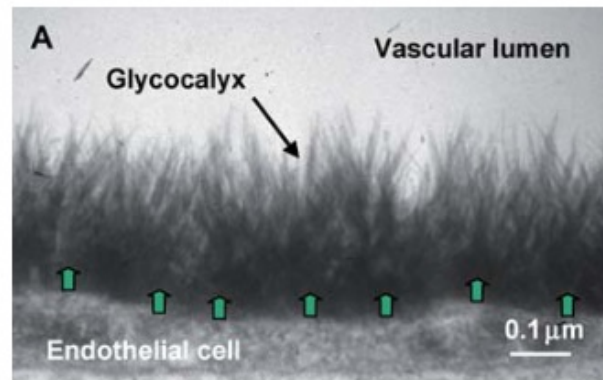


SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 10 de Junio de 2014

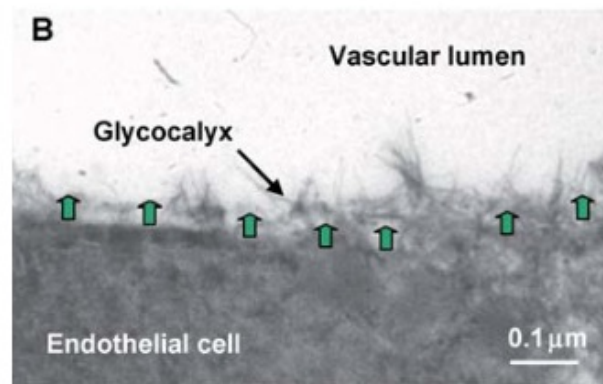
Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential†

Bernhard F. Becker^{1*}, Daniel Chappell², Dirk Bruegger², Thorsten Anneck^{1,2}, and Matthias Jacob²

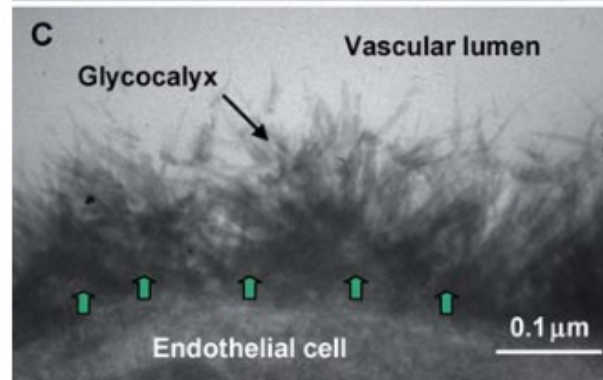
Perfusión normal



Tras isquemia-reperfusión



Con antitrombina profiláctica



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 10 de Junio de 2014

Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential†

Bernhard F. Becker^{1*}, Daniel Chappell², Dirk Bruegger², Thorsten Anneck^{1,2}, and Matthias Jacob²

3.4 Hypervolaemia

According to the traditional clinical concept of exchange between the human fluid compartments, the intact vascular barrier retains colloids and proteins, whereas water and small solutes are able to freely move within the whole extracellular compartment.⁷⁷ Indeed, the volume effect of iso-oncotic colloids is almost 100% when applied to human subjects under conditions of acute normovolaemic blood replacement. However, in patients receiving acute hypervolaemic haemodilution as a pre-emptive blood-saving measure in the context of major surgery, ~60% of the infused volume was discovered to shift towards the interstitial space within minutes (Figure 5A).¹⁵ This unexpected and clinically undesirable escape of fluid occurred independently of whether 6% hydroxyethylstarch of any generation or 5% human albumin was employed (Figure 5A). Possibly, this context-sensitivity of colloidal volume effects is related to the alteration of the ESL due to hypervolaemia.⁷⁸ As demonstrated quantitatively in human patients by a double-tracer method, the absolute volume of the non-circulating part of the total plasma volume decreased significantly by two-thirds during volume loading (Figure 5B). Obviously, hypervolaemia is a pathogenetic factor that alters the ESL and, consequently, a substantial part of vascular barrier competence.

The underlying cause for the detrimental action of volume loading is presumably to be found in a volume-sensitive regulatory system. The heart releases atrial natriuretic peptide (ANP) into the circulation in the face of mechanical wall stress and, thus, also in hypervolaemia.⁷⁹ This hormone is known to induce rapid shifts of intravascular fluid into the interstitial space,⁸⁰ and it also has a parallel effect on the endothelial glycocalyx. In an isolated heart preparation, the intracor-

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



A High Admission Syndecan-1 Level, A Marker of Endothelial Glycocalyx Degradation, Is Associated With Inflammation, Protein C Depletion, Fibrinolysis, and Increased Mortality in Trauma Patients

Pär I. Johansson, MD, DMSc, MPA,* Jakob Stensballe, MD, PhD,† Lars S. Rasmussen, MD, PhD, DMSc,† and Sisse R. Ostrowski, MD, PhD, DMSc*

Objective: To investigate the association between markers of acute endothelial glycocalyx degradation, inflammation, coagulopathy, and mortality after trauma.

Background: Hyperinflammation and acute coagulopathy of trauma predict increased mortality. High catecholamine levels can directly damage the endothelium and may be associated with enhanced endothelial glycocalyx degradation, evidenced by high circulating syndecan-1.

Methods: Prospective cohort study of trauma patients admitted to a Level 1 Trauma Centre in 2003 to 2005. Seventy-five patients were selected blindly post hoc from 3 predefined injury severity score (ISS) groups (<16, 16–27, >27). In all patients, we measured 17 markers of glycocalyx degradation, inflammation, tissue and endothelial damage, natural anticoagulation, and fibrinolysis (syndecan-1, IL-6, IL-10, histone-complexed DNA fragments, high-mobility group box 1 (HMGB1), thrombomodulin, von Willebrand factor, intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, protein C, tissue factor pathway inhibitor (TFPI), antithrombin, D-dimer, tissue-type plasminogen activator (tPA), urokinase-type plasminogen activator (uPA), soluble uPA receptor, and plasminogen activator inhibitor-1), hematology, coagulation, catecholamines, and assessed 30-day mortality. Variables were compared in patients stratified according to syndecan-1 median.

Results: Patients with high circulating syndecan-1 had higher catecholamines, IL-6, IL-10, histone-complexed DNA fragments, HMGB1, thrombomodulin, D-dimer, tPA, uPA (all $P < 0.05$), and 3-fold increased mortality (42% vs. 14%, $P = 0.006$) despite comparable ISS ($P = 0.351$). Only in patients with high glycocalyx degradation was higher ISS correlated with higher adrenaline, IL-6, histone-complexed DNA fragments, HMGB1, thrombomodulin, and APTT, lower protein C (all $P < 0.05$), unchanged TFPI and blunted D-dimer response ($P < 0.001$) because D-dimer was profoundly increased even at low ISS. After adjusting for age and ISS, syndecan-1 was an independent predictor of mortality (OR: 1.01 [95%CI, 1.00–1.02]; $P = 0.043$).

Conclusions: In trauma patients, high circulating syndecan-1, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, coagulopathy and increased mortality.

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014



Conclusiones

Estrategias de protección de endotelio

Manejo adecuado de la Fluidoterapia: evitar hipervolemia

Modula la respuesta inflamatoria

Disminuir el sangrado: Reanimación hipotensiva (RCD)

Control de la cascada inflamatoria secundaria al Shock y al estrés quirúrgico

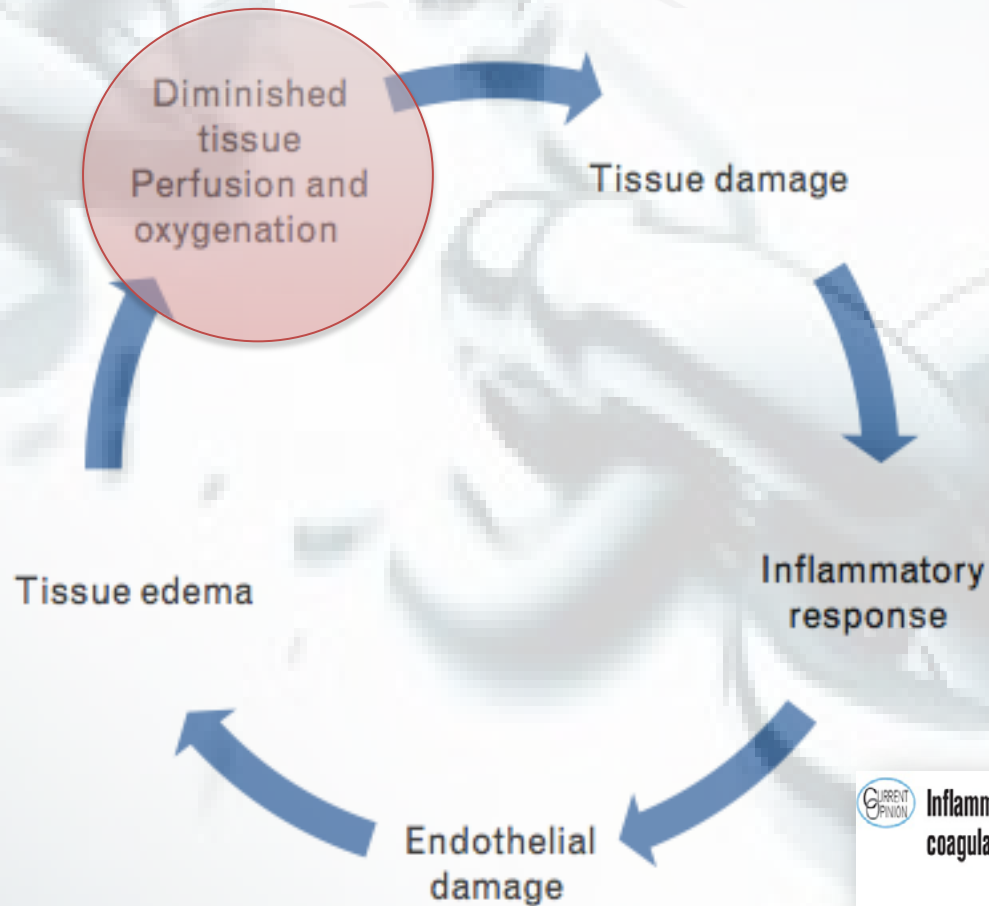
Terapias experimentales



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014

Conclusiones

Estrategias de protección de endotelio



Inflammatory response to trauma: implications for coagulation and resuscitation

Albert Pierce and Jean-François Pittet



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua
Valencia 10 de Junio de 2014

Conclusiones

Estrategias de protección de endotelio: Terapias experimentales

- Mantener concentraciones de proteínas plasmáticas (albúmina)
- **Hidrocortisona:** estabiliza mastocitos, bloquea síntesis de citoquinas, TNF
- **Antitrombina III:** inhibe proteasas que degradan el glicocálix
- **Dosis masivas de Vitamina C:** ↓ fuga microvascular, capacidad antioxidante
- **Ác. Tranexámico:** inhibe paso de plasminógeno a plasmina, modula la respuesta inflamatoria mediada por plasmina, ↓ neurotoxicidad y fibrinólisis.
- **Estatinas:** papel sobre la degradación del endotelio
- **Factor p38:** inhibidor de vía intracelular de la inflamación
- **PAN:** disminuir su liberación evitando la hipervolemia favorece la integridad del endotelio
- **Interferón:** papel en la restauración de la inmunidadM



MUCHAS GRACIAS!!!



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 10 de Junio de 2014**