



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

**“VALOR PRONÓSTICO DEL GRADIENTE DE DIÓXIDO DE  
CARBONO VENO-ARTERIAL EN PACIENTES CON CHOQUE  
SÉPTICO”**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUBESPECIALIDAD EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA: PEDRAZA GRIJALVA RAUL

TUTOR

MIRIAM VILLADA MENA

ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRÍTICO

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES

MEXICO D.F A FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## AUTORIZACIÓN

---

**DRA. MIRIAM VILLADA MENA**

**JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES  
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

---

**DR. EDMUNDO LUGO  
JEFE DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES  
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**



## ÍNDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del Problema .....	27
Justificación .....	30
Hipótesis .....	32
Objetivos del Estudio .....	33
Materiales y Métodos .....	35
Resultados.....	48
Discusión .....	62
Conclusiones.....	69
Cronograma de Actividades .....	70
Anexo I .....	71
Anexo II .....	73
Anexo III.....	74
Anexo IV .....	75
Bibliografía.....	76



## Resumen

En diversas investigaciones se ha demostrado que la  $\Delta\text{PCO}_2$  constituye un importante marcador de perfusión en pacientes con choque séptico, cuyo valor normal refleja un adecuado flujo sanguíneo para remover el  $\text{CO}_2$  producido en tejidos periféricos. La  $\Delta\text{PCO}_2$ , puede ser considerada como un marcador de adecuado flujo sanguíneo venoso (gasto cardiaco) para remover el  $\text{CO}_2$  producido en tejidos periféricos. Nuestro objetivo es determinar el valor pronóstico asociado con la elevación en el gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) en el paciente críticamente enfermo con choque séptico. Se realiza un estudio retrospectivo, observacional que incluyo pacientes con edad igual o mayor de 18 años con Choque Séptico que al ingreso a la unidad de terapia intensiva se determinada el  $\Delta\text{PCO}_2$  y se compara con la mortalidad al egreso de los pacientes. Se incluyeron un total de 54 pacientes con una edad entre 32 a 92 años

Del total de pacientes evaluados 61.1% (33/54 pacientes) fallecieron.

De los pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado el 86.6% fallecieron (26/30 pacientes) y 13.4% egresaron por mejoría (4/30 pacientes), mientras en el grupo de pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo el 29.1% de los pacientes fallecieron (7/24 pacientes) y egresó por mejoría el 70.9% (17/24 pacientes). En el análisis de características operacionales se encontró una sensibilidad y especificidad en relación con el motivo de egreso de cada paciente (78.7% y 80.9% respectivamente).

**Conclusión:** La delta de  $\text{CO}_2$  es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico con mayor sensibilidad que el saps III, apache II, SOFA



## ANTECEDENTES

A pesar de avances sustanciales en el área de la medicina del enfermo en estado crítico que se han verificado en el transcurso de las últimas décadas, la sepsis continúa asociada con un elevado registro de morbimortalidad.<sup>1</sup> En los Estados Unidos de Norteamérica se estima que anualmente ocurren 750,000 casos de sepsis con disfunción orgánica aguda. Las cifras de mortalidad por sepsis básicamente han permanecido estables, con una tasa de mortalidad que oscila entre 28% - 50%.<sup>2</sup> La incidencia de la sepsis continúa incrementándose de manera independiente a los importantes adelantos en los cuidados intensivos. Entre los factores que contribuyen a su incremento en la incidencia de sepsis se refiere el aumento en la población de adultos mayores, mayor cantidad y frecuencia con que se realizan procedimientos invasivos, e incremento en el número de pacientes inmunocomprometidos (debido a terapias oncológicas, trasplante de órganos, enfermedades autoinmunes). Además, otros factores que influyen sobre la incidencia creciente de la sepsis son las infecciones nosocomiales y la resistencia microbiana a la terapia antibiótica.<sup>2,3</sup>

### ● DEFINICIONES

En el año de 1991 durante la conferencia de trabajo del Colegio Americano de Médicos del Tórax (American College of Chest Physicians) celebrada de manera conjunta con la Sociedad de Medicina de Cuidados Intensivos (Society of Critical Care Medicine), se estandarizaron definiciones y criterios que unificaron el diagnóstico de sepsis y la instauración de un tratamiento adecuado. Las nociones que se estandarizaron tuvieron

como objetivo puntualizar el conjunto de procesos inmunológicos sistémicos que ocurren en el organismo. Algunas de las definiciones emitidas incluyeron: <sup>1, 4</sup>

*Infección*.- Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de microorganismos en un tejido corporal que normalmente es estéril.

*Bacteremia*.- Se refiere a la presencia de bacterias viables en la sangre.

*Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)*.- Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos tanto infecciosos como no infecciosos (e.g. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.
Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO <sub>2</sub> menor de 32 mmHg.
Cuenta de leucocitos totales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/μl, o bien, más del 10% de bandas.

*Sepsis*.- SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

*Sepsis grave.*- Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial sistémica.

*Choque séptico.*- Hipotensión arterial (definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o caída de la TAS  $\geq$  40 mmHg), inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

*Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).*- Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se presenta en pacientes críticamente enfermos y requiere intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.

## ● EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la incidencia de la sepsis se estima en 18 millones de casos por año. En los Estados Unidos de Norteamérica se registra aproximadamente un total de 750,000 casos anuales de sepsis, con una tasa de mortalidad que varía entre 28% - 50% y, representa la décima causa de mortalidad. En individuos adultos, la incidencia y mortalidad aumentan conforme avanza la edad.<sup>2,5</sup>

Con respecto al microorganismo responsable, gran parte de los casos de sepsis la ocasionan bacterias gram negativas, principalmente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, desde 1980 se documentó un aumento en la frecuencia de sepsis por bacterias gram positivas, como *Streptococcus pneumoniae* y



*Staphylococcus aureus*, así como por hongos, particularmente especies de *Candida* y *Aspergillus*.<sup>5</sup>

## ● FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS

El desarrollo de la sepsis se encuentra determinado por ciertas características del huésped y por factores intrínsecos del agente patógeno. La teoría con mayor aceptación, postula que constituye una respuesta inflamatoria excesiva que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. Se ha propuesto que en la sepsis existe un estado de inmunocompromiso subyacente. El evento inicial de la respuesta inflamatoria ocurre cuando el sistema inmune del huésped reconoce a los componentes estructurales o las toxinas del agente infeccioso, conduciendo a la secreción de importantes mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para activar las vías de inflamación y coagulación. El resultado de esta activación son efectos biológicos que se traducen en las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes sépticos.<sup>1, 5, 6</sup>

*Reconocimiento y activación.*- La sepsis inicia con la diseminación de microorganismos que están causando una infección local, usualmente en piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario; e incluso también, cuando son introducidos directamente en la circulación mediante catéteres intravasculares.<sup>5</sup> Los componentes estructurales del microorganismo expresan patrones moleculares asociados a patógenos, conocidos como PAMP (por sus siglas en inglés) que son exclusivos del metabolismo microbiano. Algunos de los más conocidos son el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas, el peptidoglicano (PGN) y el ácido lipoteicoico (LTA) de las gram positivas, el lipoarabinománan perteneciente a micobacterias, el zimósán en la pared de levaduras, el

ADN bacteriano hipometilado, el ARN viral de cadena simple o doble y la flagelina de bacterias flageladas.<sup>6</sup>

Por su parte, el huésped identifica estas conformaciones moleculares por medio de los receptores de reconocimiento de los PAMP, los receptores de reconocimiento de patrones PRR, (*Pattern recognition receptor*) presentes de manera soluble, así como también localizados en la superficie de células responsables de la inmunidad innata. Los receptores tipo "Toll" (TLR, por sus siglas en inglés) son, a la fecha, los PRR mejor caracterizados. Está demostrado que son glicoproteínas transmembranales, es decir, que atraviesan la bicapa lipídica de la membrana celular, con un dominio extracelular responsable del reconocimiento de PAMP. Los macrófagos, las células dendríticas, neutrófilos, linfocitos B, las células endoteliales, algunas células epiteliales y las plaquetas expresan TLR.<sup>5-7</sup>

*Respuesta inflamatoria.*- En respuesta ante patógenos infecciosos o sus productos, los monocitos y macrófagos sintetizan y liberan diversas citoquinas pro-inflamatorias. La función de estas citoquinas consiste en reforzar las defensas del organismo, mediante atracción de neutrófilos activados al sitio de infección. Sin embargo, las citoquinas también pueden ocasionar una activación generalizada de la coagulación y supresión de fibrinólisis. Asimismo, se postula que pueden causar daño a nivel endotelial con la consecuente fuga capilar.<sup>5,8</sup>

En condiciones normales, el organismo mantiene un equilibrio homeostático entre coagulación y fibrinólisis. Durante la sepsis, este equilibrio se altera, desviándose hacia un incremento de la coagulación sobre la fibrinólisis. La coagulación, a través de la vía extrínseca, es activada mediante la expresión del Factor Tisular de superficie celular y por el Factor activado VIIa que se encuentra en monocitos y endotelio, con subsecuente

activación del Factor X, generación de trombina (Factor IIa) y depósitos de fibrina (coágulos). Esta cadena de eventos ha sido minuciosamente detallada a partir de estudios con modelos animales de endotoxemia.<sup>8</sup>

En circunstancias normales, los sistemas fibrinolítico y anticoagulante también son activados como un intento para revertir la activación excesiva de la coagulación. Durante la sepsis estos mecanismos compensatorios se encuentran suprimidos y resulta imposible contrarrestar adecuadamente los depósitos de fibrina. En el sistema fibrinolítico, la plasmina se genera partir del plasminógeno mediante el activador tisular de plasminógeno, de cuya activación depende la lisis de coágulos de fibrina. Las citoquinas inflamatorias y la trombina pueden interferir con este sistema mediante estimulación de plaquetas y, a nivel del endotelio se libera el activador-inhibidor de plasminógeno-1, que es el inhibidor principal del sistema fibrinolítico y limita la disponibilidad del activador tisular de plasminógeno.

Adicionalmente, la trombina puede estimular vías inflamatorias con objeto de reducir la capacidad fibrinolítica del organismo.<sup>9</sup>

La formación de trombina está regulada por tres sistemas anticoagulantes: La Proteína C, la antitrombina y el factor tisular inhibidor. La Proteína C, constituye el precursor de la Proteína C activada, y se convierte en Proteína C activada mediante trombina y trombomodulina en receptores endoteliales de superficie celular.<sup>7-9</sup>

La Proteína C activada participa sobre la inhibición de dos importantes cofactores responsables de la generación de trombina a partir de la protrombina, que son el Factor Va y el factor VIIIa. En otros términos, la Proteína C activada inhibe la trombosis y promueve la fibrinólisis.

Estudios realizados *in vitro* indican que la Proteína C activada ejerce efectos anti-inflamatorios al inhibir la producción de citoquinas por los monocitos, así como también, limitando el rodamiento de monocitos y neutrófilos a nivel del endotelio lesionado mediante su unión con moléculas de adhesión celular denominadas *selectinas*.<sup>2,5</sup>

La conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada puede encontrarse muy disminuida en pacientes con sepsis grave. Los niveles de trombomodulina en la superficie de células endoteliales pueden encontrarse disminuidos como resultado de lesión endotelial que limita la conversión de Proteína C hacia la Proteína C activada.<sup>6,7</sup>

Otro importante inhibidor de la trombina es la anti-trombina III. Como resultado de una coagulación persistente, los niveles plasmáticos de anti-trombina III se encuentran reducidos, usualmente de manera importante. Los niveles de este inhibidor pueden también estar reducidos por su degradación mediante elastasa, liberada a partir de neutrófilos activados, o bien por alteración en su síntesis.<sup>7</sup>

El complejo integrado por el factor tisular y los Factores VII y Xa, dispara la coagulación, causando microtrombos y disfunción orgánica en la sepsis, y es inhibido por la vía inhibitoria del factor tisular inhibitorio. La formación de este factor continúa siendo controversial y materia para realización de diversas investigaciones. Se refiere que existe una regulación anormal en la actividad del factor tisular durante la Coagulación Intravascular Diseminada (CID).<sup>8,9</sup>

## ● FISIOPATOLOGÍA DEL CHOQUE SÉPTICO

El choque se define como una condición que pone en riesgo la vida, caracterizada por un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes a órganos vitales en relación con las demandas metabólicas. El inadecuado aporte de oxígeno usualmente se debe a menor

perfusión tisular, pero ocasionalmente puede estar causado por incremento en la demanda metabólica.<sup>10</sup>

- **Extracción de O<sub>2</sub>**

En el contexto de que persista el deficiente aporte de oxígeno, las células son incapaces de producir *Trifosfato de Adenosina* (ATP) para la realización de sus funciones vitales. Entonces, las células migran hacia un metabolismo anaeróbico para continuar la producción de ATP, pero generando ácido láctico que se acumula en las células y es transportado hacia la sangre. La acumulación de ácido láctico en las células se acompaña del incremento en la producción de su precursor, el piruvato, a través de la respuesta ante el estrés. La mayor producción de lactato contribuye al incremento de su concentración en sangre, aunque también existe disminución en su metabolismo.<sup>10</sup>

A nivel sistémico, la respuesta ante el estrés libera energía almacenada e incrementa la perfusión en órganos vitales. Los receptores que se localizan en grandes arterias detectan disminución de la presión en su pared y activan una respuesta hormonal a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales, así como también una respuesta neurogénica mediante estimulación simpática. En consecuencia, aumentan los niveles circulantes de epinefrina, norepinefrina, corticosteroides, renina y glucagon, elevando la frecuencia cardíaca y produciendo vasoconstricción de arterias periféricas.

De manera global, se incrementa el gasto cardíaco, aumenta la presión arterial y se incrementa la disposición de glucosa y ácidos grasos libres para que las células puedan utilizarlos como precursores de energía.<sup>11</sup>

Contrarrestando estos efectos, se encuentran acciones de metabolitos tóxicos y mediadores de la inflamación. Los metabolitos tóxicos se derivan de células dañadas y

toxinas exógenas que ocasionan disfunción celular, depresión miocárdica y vasodilatación. Los mediadores de la inflamación se liberan por retroalimentación del sistema inmune, contribuyendo a disfunción de órganos y micro-isquemia. <sup>12</sup>

En caso de que persista el desequilibrio entre aporte y consumo de oxígeno, los mecanismos compensadores eventualmente fallan, verificándose disminución de la presión arterial sistémica y del gasto cardíaco, desarrollándose el Síndrome de Falla Orgánica Múltiple. <sup>11-13</sup>

Así, el estado de choque se caracteriza por una importante y potencialmente dañina respuesta del huésped con un proceso inflamatorio diseminado y alteraciones circulatorias, incluyendo vasodilatación sistémica e hipotensión arterial, con un flujo sanguíneo microvascular heterogéneo y trombosis microvascular, considerados como elementos importantes que contribuyen a hipoxia tisular y lesión celular. <sup>2, 11, 13</sup>

De manera conjunta, la sepsis grave y el choque séptico constituyen la mayor proporción de los 200,000 fallecimientos asociados a sepsis que anualmente se registran en los Estados Unidos de Norteamérica. <sup>2, 7</sup>

La gran mayoría de médicos que se especializan en la atención al paciente críticamente enfermo, conocen los principios del tratamiento temprano *“guiado o dirigido por objetivos”*, que se incorporó en las Guías Clínicas de Sobrevida en Sepsis (Surviving Sepsis Guidelines), encaminadas a dirigir con eficacia los esfuerzos para revertir la hipotensión arterial y mejorar la perfusión tisular durante las primeras seis horas a partir del ingreso hospitalario del paciente. <sup>14</sup>

El protocolo de manejo se fundamenta en índices globales de perfusión que incluyen la presión arterial media, así como también el nivel de lactato y la saturación de oxígeno en mezcla venosa (SvO<sub>2</sub>) como indicadores (marcadores) de adecuada oxigenación tisular. Estos parámetros globales indican que la *disoxia* y la lesión tisular pueden continuar a nivel local, incluso después que se ha restablecido la presión de perfusión central y el aporte sistémico de oxígeno. <sup>14</sup>

## ● **MICROCIRCULACIÓN**

La microcirculación corresponde al sitio donde ocurre el intercambio gaseoso y de nutrientes con los tejidos. Se define cuando los vasos alcanzan un diámetro menor a 20 µm de diámetro, e incluye capilares y la mayoría de pequeñas arteriolas y vénulas. <sup>11</sup>

Es un sistema dinámico que interactúa con la circulación y los tejidos, elaborando distintos mediadores y que contribuye a la regulación del tono vascular. El funcionamiento adecuado del sistema microvascular resulta fundamental para el aporte eficiente de oxígeno a los tejidos. <sup>2, 3</sup> Bajo condiciones normales (por ejemplo durante el ejercicio físico) la microcirculación regula la distribución del flujo sanguíneo dentro de los tejidos, incrementando la proporción de capilares que deben ser perfundidos como respuesta ante la disminución en la presión local de oxígeno. En contraste, durante estados de choque, la lesión de la microcirculación afecta todos los componentes celulares, incluyendo células endoteliales, de músculo liso, así como también el intercambio continuo de células sanguíneas circulantes. <sup>5</sup>

Diversos autores refieren que la activación, disfunción y lesión de células endoteliales ocurre como resultado de isquemia, acumulación de células inflamatorias, y elaboración de mediadores de inflamación y enzimas proteolíticas. Lo anterior, puede ocasionar disrupción de la barrera endotelial y de la barrera epitelial, trombosis microvascular, alteración del flujo microvascular con distribución heterogénea del flujo sanguíneo y alteración en el transporte de oxígeno. <sup>2, 3, 10</sup>

Es importante señalar que frecuentemente existe disfunción en la microcirculación a pesar de que se encuentre preservada la perfusión a nivel de grandes vasos; lo anterior, se asocia de manera significativa con el desarrollo del daño orgánico en la sepsis, tal como se ha demostrado mediante modelos con animales, así como también en pacientes críticamente enfermos durante estados de choque. <sup>2, 10</sup>

## ● **DISFUNCIÓN MICROCIRCULATORIA EN SEPSIS**

Se postula la participación de diversos mecanismos que contribuyen al deficiente aporte local de oxígeno en la sepsis, incluyendo alteraciones en la reactividad vascular con desarrollo de cortocircuitos arteriovenosos funcionales, disrupción de barreras locales, trombosis microvascular y trastornos en las propiedades reológicas de eritrocitos y leucocitos. <sup>2, 10, 11</sup>

Al trastorno en la reactividad de pequeños vasos se le engloba dentro del concepto denominado "*parálisis vasomotora*". Cuando existe parálisis vasomotora, los vasos muestran constricción alterada ante el efecto de catecolaminas tanto exógenas como endógenas, así como dilatación alterada frente a eventos isquémicos. La magnitud de



esta respuesta varía en relación con el tipo celular y el diámetro de los vasos involucrados.<sup>11, 13</sup>

Las modificaciones en la integridad de la microcirculación también contribuyen para que ocurra distribución deficiente de oxígeno y nutrientes en lechos tisulares al incrementarse la distancia que deben atravesar.<sup>15</sup> Estas alteraciones en la permeabilidad son consecuencia de trastornos en el funcionamiento de la barrera endotelial, con pérdida de unión entre sus células, liberación de sustancias vasoactivas, y acumulación de neutrófilos, macrófagos y mastocitos. Está demostrado que el incremento en la permeabilidad se verifica tanto a nivel de la microcirculación pulmonar como sistémica.<sup>13</sup>

En virtud que hasta 50% del volumen sanguíneo puede localizarse en la microcirculación (en un momento dado), las alteraciones en la permeabilidad microvascular pueden ocasionar reducción del volumen circulante, contribuyendo a trastornos en la perfusión tisular por disminución del gasto cardiaco, que persiste hasta que se restablezcan los volúmenes centrales.<sup>11, 13</sup>

Adicionalmente, la microcirculación desempeña una función importante en el control y activación de la coagulación y procesos inflamatorios, incluyendo el desarrollo de coagulación intravascular diseminada y trombosis microvascular.<sup>2</sup>

Por otra parte, es frecuente que se presenten anomalías en las células sanguíneas durante la sepsis y contribuyen a las alteraciones del flujo microvascular. En condiciones normales, los eritrocitos se deforman para poder atravesar los capilares, ya que su diámetro es menor. En la sepsis, las alteraciones en la estructura y función endotelial

dificultan el tránsito celular. De igual importancia, cambios bioquímicos y fisiológicos en la membrana de los eritrocitos disminuyen su capacidad para deformarse y atravesar la microcirculación. Se refiere que la acidosis, la hipotermia, y algunas citoquinas inflamatorias modifican las glicoproteínas de membrana en los eritrocitos, alterando sus propiedades geométricas y disminuyendo su capacidad para deformarse.<sup>13, 15, 16</sup>

Asimismo, existe evidencia que la activación de leucocitos produce efectos importantes sobre el flujo sanguíneo de la microcirculación. En comparación con los eritrocitos, los leucocitos tienen menor capacidad para modificar su morfología, por lo que ocasionan una obstrucción más duradera de la microcirculación. La adhesión de leucocitos al endotelio microvascular activado puede incrementar la resistencia al flujo, dificultando el desplazamiento de eritrocitos, particularmente en condiciones de flujo bajo como la sepsis. Además, la activación y acumulación de leucocitos en la microcirculación incrementan la permeabilidad microvascular, contribuyendo al edema tisular y disminución del volumen circulante.<sup>2, 11, 15, 16</sup>

## ● **MARCADORES DE HIPOPERFUSIÓN**

### **Lactato**

Es un indicador de hipoperfusión tisular utilizado frecuentemente en sepsis. La falta de aporte de oxígeno ocasiona que la célula descargue una transferencia de electrones hacia la cadena de transporte mitocondrial de electrones, con la consecuente disminución en la entrada de acetil coenzima A hacia el ciclo del ácido tricarbóxico. Conforme falla la fosforilación oxidativa mitocondrial y el metabolismo energético se vuelve dependiente de la glicólisis anaeróbica, se verifica un incremento en la producción celular de lactado, con

eventual difusión hacia el torrente sanguíneo durante episodios de isquemia celular prolongada.<sup>11, 17</sup>

La cuantificación de lactato sérico representa un indicador de hipoxia tisular y su valor pronóstico ha sido establecido en diversos estudios tanto en modelos con animales como en el ser humano. La concentración elevada del lactato sérico (> 4 mmol/L), independiente que se encuentren parámetros de perfusión normales a nivel de macrocirculación (e.g. choque críptico) conlleva un mal pronóstico asociado con mortalidad elevada, en comparación con niveles de lactato normales (< 2 mmol/L). En este contexto, la hiperlactemia indica hipoperfusión tisular por una alteración en la distribución flujo en la microcirculación, incluso después de las maniobras de reanimación y que se halla normalizado el estado macrocirculatorio.<sup>2, 11</sup>

En un estudio publicado por Mikkelsen et al<sup>18</sup> se demostró una asociación significativa entre elevación del lactato y evolución de los pacientes. Los autores refirieron que el valor pronóstico del lactato alcanzó una meseta aproximadamente a los 8 mmol/L en pacientes normotensos; sin embargo, esta meseta no se alcanzó en pacientes con choque evidente y se registraron concentraciones hasta 18 mmol/L. Lo anterior, sugiere que los niveles elevados de lactato deben interpretarse en relación con el contexto clínico ya que al clasificarlos únicamente como disminuidos, intermedios o elevados, disminuye la utilidad de esta prueba.

En un estudio publicado por Howell et al<sup>19</sup> en pacientes con sepsis, se indicó que pacientes con niveles de lactato mayores de 4 mmol/L cuantificados al momento de admisión, tuvieron una mortalidad del 26.5%.

En otro estudio se determinó que la reducción mayor al 10% en los niveles de lactato durante las primeras seis horas de internamiento, se asoció de manera significativa con disminución al triple en la mortalidad.<sup>20</sup>

### **Saturación Venosa de Oxígeno**

El equilibrio entre el aporte de oxígeno ( $DO_2$ ) y la demanda, se evalúa mediante la cuantificación de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta ( $SvO_2$ ), correspondiendo sus valores normales al rango entre 65% - 75%. Cualquier disminución en el aporte, un incremento en la demanda, o ambas, pueden ocasionar reducción en la  $SvO_2$  lo que refleja hipoxia tisular.<sup>2, 11</sup>

Las cuantificaciones de la  $SvO_2$  tradicionalmente se han realizado a partir de sangre obtenida de la arteria pulmonar. Se utiliza sangre de la arteria pulmonar debido a que representa el sitio de máxima mezcla venosa. En diversos estudios se ha cuestionado la utilidad de los catéteres colocados en la arteria pulmonar. Se han comparado los valores de la  $SvO_2$  en relación con cuantificaciones efectuadas mediante catéter venoso central, colocado en la unión de la vena cava superior con el atrio derecho ( $ScvO_2$ ). En la mayoría de los estudios se han reportado valores absolutos de  $ScvO_2$  desde 5% hasta 18% superiores en comparación con la  $SvO_2$ .<sup>21</sup>

El único ensayo clínico controlado que utilizó la  $ScvO_2$  en pacientes con choque séptico, corresponde al publicado por Rivers et al<sup>22</sup> en el que los autores reportaron reducción absoluta en la mortalidad, ubicando el  $ScvO_2$  con un objetivo de normalización  $\geq 70\%$  mediante aplicación de transfusiones y administración de agentes inotrópicos.

## Déficit arterial de base

El déficit arterial de base se refiere a la cantidad de base que se requiere para elevar el pH sanguíneo a su nivel esperado. Se calcula a partir de la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), el valor pH y el bicarbonato sérico. El déficit de base es un indicador más sensible a la hipoperfusión tisular, en comparación con los valores aislados de pH o de bicarbonato sérico. El valor normal oscila desde -2 a 2 y se considera como un valor significativamente elevado un déficit de base  $> 6$ .<sup>2, 11, 13</sup>

## Gradiente de Dióxido de Carbono Venó-arterial

### Bases Fisiológicas

### Transporte de $\text{CO}_2$ en la Sangre

El  $\text{CO}_2$  se transporta en la sangre de tres formas:<sup>23</sup>

- Disuelto
- Como bicarbonato
- En combinación con proteínas.

El  $\text{CO}_2$  aproximadamente es veinte veces más soluble en comparación con el oxígeno, de manera que la forma disuelta desempeña una proporción significativa para su transporte.<sup>22, 23</sup>

El bicarbonato se forma en la sangre de acuerdo con la secuencia siguiente:<sup>23</sup>



de donde:

$\text{H}_2\text{O}$  es agua,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  es ácido carbónico,  $\text{HCO}_3^-$  es el ion bicarbonato y el  $\text{H}^+$  es el ion hidrógeno.

En el plasma, la primera reacción se lleva a cabo con cierta lentitud; sin embargo, en los eritrocitos se verifica con rapidez, debido a que contienen anhidrasa carbónica. La segunda reacción se realiza en los eritrocitos y no requiere participación enzimática alguna.<sup>24</sup>

Cuando se incrementan las concentraciones celulares de  $\text{HCO}_3^-$  y de  $\text{H}^+$ , el  $\text{HCO}_3^-$  se difunde a partir del interior de los eritrocitos hacia el plasma, pero el  $\text{H}^+$  no puede difundir fácilmente hacia el plasma, en virtud que la membrana celular es relativamente impermeable a los cationes.<sup>23, 24</sup>

Una porción del  $\text{H}^+$  liberado se une a la hemoglobina (Hb) de la siguiente forma:



Esta reacción ocurre debido a que la Hb reducida acepta con mayor facilidad el  $\text{H}^+$  en comparación con la Hb oxigenada.<sup>23, 24</sup>

Además, en sangre periférica la captación de  $\text{CO}_2$  se facilita por la presencia de Hb reducida a lo que se le conoce como “*Efecto de Haldane*”. El oxígeno que no se incorpora en capilares periféricos, facilita a su vez que se incorpore el  $\text{CO}_2$ , mientras la oxigenación a nivel pulmonar desplaza el  $\text{CO}_2$  para su eliminación.<sup>22</sup>

Los compuestos carbamino se forman por la combinación de  $\text{CO}_2$  con grupos amino terminal de las proteínas en la sangre, especialmente con la hemoglobina. La Hb reducida puede transportar mayor cantidad de  $\text{CO}_2$  en forma de compuestos carbamino que la Hb oxigenada. Sin embargo, la mayor proporción del contenido de  $\text{CO}_2$  se encuentra en forma de bicarbonato.<sup>23</sup>

### **Determinantes de la Diferencia Veno-arterial de $\text{PCO}_2$**

#### **La Ecuación de Fick**

La ecuación de Fick aplicada al  $\text{CO}_2$  indica que la excreción de  $\text{CO}_2$  (equivalente a la producción de  $\text{CO}_2$  en estado de equilibrio) es igual al producto del gasto cardiaco por la diferencia del contenido de  $\text{CO}_2$  en mezcla de sangre venosa – el contenido del  $\text{CO}_2$  en sangre arterial.<sup>22, 23</sup>

$$V \text{ CO}_2 = \text{Gasto Cardíaco} \times (\text{Cv CO}_2 - \text{Ca CO}_2)$$

de aquí la ecuación modificada de Fick indica:

$$V \text{ CO}_2 = (\text{gasto cardiaco}) (K) (\Delta P \text{ CO}_2)$$

de donde:

$$\Delta P \text{ CO}_2 = K (\text{Cv CO}_2 - \text{Ca CO}_2)$$

La  $\Delta \text{PCO}_2$  se correlaciona directamente con la producción de  $\text{CO}_2$  e inversamente con el gasto cardiaco.<sup>23</sup>

### Condiciones de Normo Oxigenación

#### Producción de $\text{CO}_2$

A nivel celular, el  $\text{CO}_2$  constituye un producto terminal normal del metabolismo oxidativo, de manera que el contenido de  $\text{CO}_2$  en el flujo venoso debe ser más elevado que en el flujo arterial.<sup>25</sup>

En condiciones normales, la producción de  $\text{CO}_2$  se relaciona directamente con el consumo de  $\text{O}_2$ , según establece la siguiente ecuación:<sup>23</sup>

$$\text{VCO}_2 = (R) (\text{VO}_2)$$

En donde R es el cociente respiratorio, cuyo valor oscila entre 0.7 a 1 de acuerdo con la fuente predominante de energía; por ejemplo, cuando los lípidos constituyen la principal fuente de energía el valor de R es 0.7 y en condiciones con abundantes carbohidratos el valor de R es 1.<sup>23, 24</sup>



Por lo anterior, la producción de  $\text{CO}_2$  aumenta de acuerdo con el incremento en el metabolismo oxidativo, o bien en caso de que el consumo de  $\text{O}_2$  se mantenga constante, y aumente el régimen alimenticio a base de carbohidratos. Resulta importante enfatizar que en ambas situaciones, tanto la diferencia veno-arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{Cv CO}_2 - \text{Ca CO}_2$ ) como la  $\Delta\text{PCO}_2$  aumentan, con excepción de que el gasto cardiaco se incremente en la misma proporción.<sup>25</sup>

De manera contraria, la producción de  $\text{CO}_2$  es menor cuando disminuye el metabolismo oxidativo, ya sea por disminución en los requerimientos globales de oxígeno o por situaciones de hipoxia.<sup>25</sup>

### **Gasto Cardiaco**

De acuerdo con la ecuación modificada de Fick, la  $\Delta\text{PCO}_2$  se correlaciona inversamente con el gasto cardiaco. Así, el incremento en la  $\Delta\text{PCO}_2$  por disminución en el gasto cardiaco, se explica por el fenómeno de acumulación. En virtud que disminuye el flujo sanguíneo, la adición de una mayor cantidad de  $\text{CO}_2$  por unidad de sangre que atraviesa la microcirculación eferente tiende a generar hipercapnia en el flujo venoso. Mientras la ventilación pulmonar sea adecuada, se desarrolla un gradiente entre  $\text{PvCO}_2$  y  $\text{PaCO}_2$ .<sup>25</sup>

En condiciones de respiración espontánea, se favorece un estado de hiperventilación debido a disminución en el flujo sanguíneo; en consecuencia, puede disminuir la  $\text{PaCO}_2$  para prevenir acumulación de  $\text{CO}_2$  asociada al incremento en la  $\text{PvCO}_2$ .<sup>25</sup>

Lo anterior, enfatiza la utilidad de calcular la  $\Delta\text{PCO}_2$  en lugar de determinar únicamente la  $\text{PvCO}_2$  particularmente en caso que exista respiración espontánea. Durante condiciones aeróbicas, se esperaría que la  $\Delta\text{PCO}_2$  esté anormalmente elevada ( $> 6$  mmHg) en caso que el gasto cardiaco se encuentre reducido, con excepción que exista demanda metabólica disminuida.<sup>25</sup>

## Condiciones de Hipoxia

### Producción de $\text{CO}_2$

La concentración tisular de  $\text{CO}_2$  se incrementa durante la disoxia, con generación de iones de hidrógeno a partir de fuentes anaeróbicas de energía y es amortiguada por bicarbonato.<sup>24, 25</sup>

De hecho, en condiciones anaeróbicas, los iones hidrógeno son generados por dos mecanismos:<sup>24</sup>

- Producción excesiva de ácido láctico en relación con un aumento en la glicólisis anaeróbica
- Hidrólisis de Trifosfato de Adenosina (ATP)

### Gasto Cardiaco

Es importante distinguir dos diferentes situaciones:<sup>25</sup>

- 1) Hipoxia tisular con gasto cardiaco disminuido
- 2) Hipoxia tisular con gasto cardiaco normal o elevado.

### **Hipoxia tisular con disminución del flujo sanguíneo**

En condiciones de bajo gasto, el incremento en la  $PvCO_2$  que resulta por acumulación de  $CO_2$  es superior al incremento en la  $CvCO_2$ .<sup>25</sup>

### **Hipoxia tisular con gasto cardiaco normal o elevado**

En condiciones de hipoxia tisular la mayor producción anaeróbica de  $CO_2$  se equilibra con disminución en la correspondiente producción aeróbica de  $CO_2$ . Entonces, el  $CO_2$  puede removerse con facilidad cuando existe un flujo venoso normal o elevado, y en consecuencia, tanto el  $CvCO_2$  como la diferencia  $CvCO_2 - CaCO_2$  permanecen sin incrementarse.<sup>24, 25</sup>

El factor "K" puede incrementarse en condiciones hipóxicas, pero la  $PvCO_2$  y la  $\Delta PCO_2$  permanecen sin incremento alguno.<sup>25</sup>

Esta situación fue referida por Vallet et al utilizando un modelo animal con un cánido, en el que sometían alguna de sus extremidades a hipoxia. Los autores demostraron que la  $\Delta PCO_2$  se incrementó de manera significativa cuando la hipoxia en la extremidad era inducida por isquemia (disminución del flujo sanguíneo). Sin embargo, puntualizaron que permanecía sin modificarse cuando la hipoxia se asociaba con hipoxemia (flujo sanguíneo normal).<sup>26</sup>

En dicho estudio y en otros posteriores que utilizaron una metodología semejante, se enfatizó que a pesar de no ocurrir elevación en la  $\Delta PCO_2$  resulta imposible excluir la presencia de hipoxia tisular y, por tanto, la disminución del flujo sanguíneo constituye el principal determinante en la elevación de la  $\Delta PCO_2$ .<sup>26, 27</sup>

Mecher et al <sup>29</sup> comunicaron que un subgrupo de pacientes con choque séptico tenían una  $\Delta\text{PCO}_2 > 6$  mmHg con un gasto cardiaco promedio significativamente menor, en comparación con otro subgrupo en los que encontraron una  $\Delta\text{PCO}_2 > 6$  mmHg. En ambos, no se evidenciaron diferencias importantes en el grado de hiperlactemia ni en la hipotensión arterial. En otros términos, 18/37 pacientes tuvieron una  $\Delta\text{PCO}_2$  normal a pesar de evidente hipoxia tisular, principalmente por que tenían un flujo sanguíneo elevado que removía con facilidad el  $\text{CO}_2$  producido a nivel periférico. Además, en el subgrupo de pacientes con elevada  $\Delta\text{PCO}_2$  la resucitación volumétrica ocasionó disminución en la  $\Delta\text{PCO}_2$  en relación con un incremento en el gasto cardiaco. A partir de sus resultados, los autores concluyeron que en pacientes con choque séptico, un incremento en la  $\Delta\text{PCO}_2$  se asocia con reducción significativa en el flujo sanguíneo sistémico. <sup>29</sup>

En otra investigación, Bakker et al <sup>29</sup> también demostraron que la  $\Delta\text{PCO}_2$  se relacionó con el gasto cardiaco. En su estudio incluyeron 64 pacientes con choque séptico, y únicamente 15 pacientes tuvieron una  $\Delta\text{PCO}_2$  mayor a lo normal ( $> 6$  mmHg). Dichos pacientes tuvieron un gasto cardiaco significativamente menor en comparación con pacientes en los que se encontró un valor de  $\Delta\text{PCO}_2$  normal. Los autores refirieron que los pacientes con elevación en la  $\Delta\text{PCO}_2$  tuvieron valores semejantes tanto en la  $\text{VO}_2$  como en la concentración de lactato en sangre al compararlos con pacientes en los que la  $\Delta\text{PCO}_2$  se encontraba dentro de límites normales. Por lo que sugirieron que las diferencias en la producción de  $\text{CO}_2$  no influyeron sobre las diferencias en la  $\Delta\text{PCO}_2$ .

## Usos Clínicos de la $\Delta\text{PCO}_2$

### Interpretación de la $\Delta\text{PCO}_2$ en estados de choque

En condiciones fisiológicas, la  $\Delta\text{P CO}_2$  varía de 2 - 5 mmHg. La  $\Delta\text{PCO}_2$  no puede considerarse como un marcador de utilidad para hipoxia tisular. Sin embargo, puede ser considerada como un marcador de adecuado flujo sanguíneo venoso (gasto cardiaco) para remover el  $\text{CO}_2$  producido en tejidos periféricos. Las implicaciones clínicas de este concepto son:<sup>23, 25</sup>

- El incremento en la  $\Delta\text{PCO}_2$  sugiere que el gasto cardiaco es insuficiente respecto a las condiciones metabólicas basales.
- En condiciones donde se sospeche hipoxia (e.g. Incremento de lactato) la presencia de una  $\Delta\text{PCO}_2$  elevada, alerta sobre la necesidad de incrementar el gasto cardiaco con objeto de intentar disminuir la hipoxia.
- En condiciones aeróbicas, la presencia de una  $\Delta\text{PCO}_2$  elevada, indicaría que el flujo sanguíneo es insuficiente, aun cuando el gasto cardiaco se encuentre normal. Esta condición puede asociarse con aumento en la demanda de oxígeno y por tanto con incremento en la producción de  $\text{CO}_2$ .
- Cuando el flujo sanguíneo se encuentra elevado, las modificaciones en el gasto cardiaco usualmente no se asocian con modificaciones significativas en la  $\Delta\text{PCO}_2$  motivo por el que deben interpretarse cuidadosamente los cambios en la  $\Delta\text{PCO}_2$  (o ausencia de cambios) en situaciones que se acompañan con un flujo sanguíneo aumentado.

- Es importante considerar que una  $\Delta\text{PCO}_2$  normal no excluye un flujo sanguíneo adecuado en relación con las condiciones metabólicas a nivel regional. En pacientes con choque séptico con gasto cardiaco elevado (y supuestamente una  $\Delta\text{PCO}_2$  baja) se ha documentado un flujo sanguíneo esplácnico inadecuado o aumento en la diferencia entre el  $\text{PCO}_2$  de la mucosa gástrica y  $\text{PCO}_2$  arterial. Se postula que lo anterior constituye un elemento clave para desarrollar falla orgánica múltiple.



## Planteamiento del problema

A pesar que diversos mecanismos participan en la patogénesis de la disfunción circulatoria asociada con la sepsis, está demostrado que la hipovolemia constituye el factor predominante antes de iniciar la reanimación volumétrica.<sup>2, 11, 13</sup>

Dependiendo la gravedad y tiempo de evolución de la hipovolemia, los pacientes pueden presentar alteraciones en la perfusión periférica, elevación del lactato, disminución en el ScvO<sub>2</sub> y alteraciones en el flujo de la microcirculación, independientemente que exista hipotensión arterial.<sup>2, 5, 10, 21</sup>

La disfunción circulatoria que persiste a pesar de la reanimación volumétrica puede expresarse a través de diversos perfiles clínicos. De manera frecuente se describen tres patrones hemodinámicos que incluyen el choque séptico clásico (requerimiento de vasopresores e hipoperfusión), el choque séptico (hipoperfusión persistente sin hipotensión) y un estado de hipotensión persistente sin hipoperfusión.<sup>22</sup>

Se han descrito mecanismos complejos que participan en la patogénesis de la disfunción circulatoria persistente entre los que destacan:<sup>12 - 14</sup>

- 1) La disfunción vascular que induce vasoplegia, fuga capilar y alteraciones en la distribución.
- 2) La depresión miocárdica manifestada frecuentemente por disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

3) Alteraciones a nivel de la microcirculación enfatizando el desarrollo de hipoxia tisular y/o disfunción orgánica múltiple.

En diversos estudios se refiere la existencia de una importante heterogeneidad respecto a las características hemodinámicas y de perfusión en pacientes con disfunción circulatoria persistente relacionada con la sepsis. Particularmente, durante el choque séptico a pesar de que el aporte de oxígeno se encuentra elevado ( $DO_2$ ), también existe alteración en el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ).<sup>5, 13</sup>

Por otra parte, la circulación sanguínea es lenta y consecuentemente disminuye la eliminación de  $CO_2$  a partir de los tejidos.<sup>2, 5, 13</sup>

En diversas investigaciones se ha demostrado que la  $\Delta PCO_2$  constituye un importante marcador de perfusión en pacientes con choque séptico, cuyo valor normal refleja un adecuado flujo sanguíneo para remover el  $CO_2$  producido en tejidos periféricos.<sup>30, 31</sup>

Además, en pacientes con choque séptico se ha estudiado de manera limitada la importancia entre la asociación de una elevación en la  $\Delta PCO_2$  con la evolución y pronóstico del paciente.

Al respecto, Bakker et al<sup>29</sup> evaluaron el gradiente de  $CO_2$  veno-arterial e indicaron que tiene un valor pronóstico limitado, en virtud de que guarda cierta asociación con la presencia de alteraciones pulmonares. En otro estudio, Troskot et al<sup>32</sup> comunicaron que



el gradiente de  $\text{CO}_2$  veno-arterial constituyó un predictor significativo de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico que se encuentran con apoyo ventilatorio mecánico, pero careció de utilidad pronóstica en pacientes sin ventilación mecánica. Asimismo, Oliveros et al <sup>33</sup> evaluaron la diferencia veno-arterial de  $\text{CO}_2$  en pacientes con sepsis concluyendo que representó un parámetro eficiente para el seguimiento de pacientes sépticos con adecuada capacidad predictiva de complicaciones.

Por lo anterior, se plantea el siguiente cuestionamiento:

*¿ Es la  $\Delta\text{PCO}_2$  un importante marcador de perfusión en pacientes con choque séptico que puede asociarse con la evolución y pronóstico del paciente ?*



## JUSTIFICACIÓN

La determinación de gases arteriales constituye una herramienta que ha evolucionado con el avance de la medicina. En sus inicios, su valor diagnóstico se relacionaba con la aportación de datos sobre el equilibrio ácido-base corporal, estableciendo si algún trastorno era de origen renal o pulmonar y sus compensaciones. Posteriormente y, de la mano con las teorías respecto del balance de hidrogeniones, el exceso de base y su utilización pareada con la determinación de gases venosos, posibilitó utilizarse como un examen sencillo que permite obtener valiosa información concerniente a una apropiada perfusión y oxigenación tisular, diferenciación de tipos de hipoxia y monitorización de la respuesta ante maniobras de reanimación.<sup>2, 13, 34, 35</sup>

Los pacientes con choque séptico requieren intensa monitorización hemodinámica, que implica la determinación de parámetros macrovasculares y microvasculares. En los primeros, destaca la información que se obtiene mediante la colocación del catéter de la arteria pulmonar (gasto cardiaco e índice cardiaco). A nivel microvascular, cada día se utilizan con mayor frecuencia las variables gasométricas que documentan las interacciones del flujo sanguíneo, aporte y consumo de oxígeno, destacando los gradientes veno-arteriales. Asimismo, la determinación de estos gradientes permite evaluar la interacción entre el funcionamiento cardiaco y la microcirculación.<sup>36</sup>

En pacientes con choque séptico, el significado de la asociación entre la elevación del gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> con la evolución del paciente, no se encuentra completamente dilucidada.<sup>32, 35, 38</sup>

En el presente estudio se pretende determinar si esta correlación gasométrica permite establecer un marcador de gravedad o pronóstico, que ayudaría en el manejo y seguimiento de nuestros pacientes con choque séptico. Adicionalmente, el encontrar un marcador que refleje el estado microvascular de perfusión tisular, que a pesar de requerir la inserción de un catéter venoso central a nivel de la unión cava arterial, limitaría la utilización excesiva del catéter de la arteria pulmonar, en virtud que desde hace algún tiempo, existe controversia a nivel internacional en relación con la utilidad de este catéter. Al respecto, resultados recientes de dos estudios multicéntricos evidenciaron una frecuencia de complicaciones asociadas al catéter de la arteria pulmonar entre 5% a 10%. Las complicaciones más frecuentes que se refirieron en dichos estudios incluyeron hematomas, perforaciones de la arteria pulmonar, arritmias e infecciones.<sup>38, 39</sup>

Es un hecho que cuando no existe una justificación evidente para implementar este monitoreo invasivo, son pocas las probabilidades que la información obtenida se refleje en beneficios para la evolución del paciente. Es decir, la colocación de un catéter en la arteria pulmonar únicamente para monitoreo de índices hemodinámicos no incide de manera benéfica sobre el pronóstico del paciente. Adicionalmente que los índices pueden estimarse por otros métodos.<sup>39</sup>



## HIPÓTESIS

### Hipótesis Central

La determinación del  $\Delta\text{PCO}_2$  en pacientes con choque séptico representa un marcador global de perfusión tisular que se asocia a con el pronóstico del paciente.



## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Objetivo General

- Determinar el valor pronóstico asociado con la elevación en el gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) en el paciente críticamente enfermo con choque séptico.

### Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia con la que ocurre incremento en el gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) en el paciente críticamente enfermo con choque séptico.
- Determinar los niveles del gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) que presentan los pacientes críticamente enfermos con choque séptico y asociados a morbimortalidad.
- Evaluar la asociación entre la puntuación del sistema de evaluación pronóstica SAPS III con el desempeño pronóstico del gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ).

- Analizar la relación entre los parámetros que integran el sistema de evaluación SOFA con el gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) en pacientes con choque séptico.
- Evaluar la asociación entre el desempeño pronóstico del gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) con la concentración de lactato.
- Evaluar la asociación entre el desempeño pronóstico del gradiente veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) con la saturación venosa central de oxígeno.



## MATERIAL Y MÉTODO

### **Universo del Estudio**

Pacientes adultos que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Clínica Londres del 1 de marzo 2011 al 30 de octubre 2012.

### **Sitio de Realización**

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Ángeles Clínica Londres.

Calle de Durango No. 50

Colonia Roma. C. P.

### **Tipo de estudio**

Al presente trabajo se le clasifica de la siguiente forma:

- Observacional
- Descriptivo
- Longitudinal
- Retrospectivo

### **Período de tiempo del estudio**

A partir del 1 de marzo 2011 al 30 de octubre 2012.

### **Grupo de estudio**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años con Choque Séptico.
- Que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos entre el 1 de marzo 2011 al 30 de octubre 2012.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes sin diagnóstico de ingreso de choque séptico

#### **Criterios de eliminación**

- No aplica.

### **Tipo de Muestreo**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia de todos los pacientes que ingresen de manera consecutiva a la Unidad de Cuidados Intensivos y cumplan con los criterios de selección durante el período del estudio.



## Definiciones Operacionales del Estudio <sup>1,4</sup>

**Infección.-** Fenómeno que se caracteriza por una respuesta de tipo inflamatoria ante la presencia de microorganismos en un tejido que normalmente es estéril.

**Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).-** Constituye una respuesta inflamatoria producida por diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos (e.g. quemaduras, traumatismos, pancreatitis), y que se manifiesta por la presencia de dos o más de los siguientes criterios:

Temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C.
Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o PaCO <sub>2</sub> menor de 32 mmHg.
Leucocitos tales mayor de 12,000 o por debajo de 4,000/μl, o bien, más del 10% de bandas.

**Sepsis.-** SRIS que se desarrolla en respuesta a una infección.

**Sepsis grave.-** Corresponde a la sepsis que se asocia con disfunción aguda de órganos, hipoperfusión tisular o hipotensión arterial.

**Choque séptico.-** Hipotensión (definida como tensión arterial sistólica [TAS] menor de 90 mmHg o caída de la TAS  $\geq$  40 mmHg), inducida por la sepsis, que persiste a pesar de la administración de líquidos y se acompaña de alteraciones en la perfusión tisular, como acidosis metabólica, oliguria o alteraciones en el estado mental.

**Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).-** Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se desarrolla en pacientes críticamente enfermos y requiere diversas intervenciones médicas para conservación de la homeostasis.

**Sensibilidad.-**  $(\text{verdadero-positivos} \times 100 / [\text{verdadero-positivos} + \text{falso-negativos}])$ .

**Especificidad.-**  $(\text{verdadero-negativos} \times 100 / [\text{verdadero-negativos} + \text{falso-positivos}])$ .

**APACHE II.-** Escala utilizada para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. De acuerdo con la puntuación que se establece resulta factible predecir la evolución clínica de los pacientes. Por medio de una cifra objetiva se determina el grado de afectación fisiológica a través de un índice que se obtiene por la suma de los 33 parámetros clínicos-biológicos que representan el grado de afectación fisiológica del organismo. Cada parámetro se valora mediante una escala que oscila entre 0 a 4, según el grado con el que se desvía de valores considerados como normales (Anexo II).<sup>40</sup>

**SOFA.-** Escala que evalúa morbilidad. Tiene una finalidad descriptiva e individualiza la magnitud de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente por medio de parámetros de función de órganos (Anexo III).<sup>41</sup>

**Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM).-** Conjunto de alteraciones en la función de órganos que se desarrolla en pacientes críticamente enfermos y que requiere diversas intervenciones médicas para mantenimiento de la homeostasis.<sup>19</sup>

**SAPS III.-** Sistema pronóstico para estimar la mortalidad de los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos. Está conformado por veinte parámetros, distribuidos en tres secciones de información: 1) Características demográficas; 2) Motivos para admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos; 3) Parámetros fisiológicos. Este sistema permite estimar la gravedad de alteraciones causadas por una enfermedad y evaluar el estado de salud que tenía el pacientes antes de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (Anexo IV).<sup>42</sup>

### Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Presión arterial media	<p><u>Presión</u> sanguínea promedio en un individuo durante un <u>ciclo cardíaco</u></p> <p>= PAD + 1/3 (PAS/PAD)</p>	<p>Disminuida ≤ 70</p> <p>Normal 70 -110</p> <p>en mmHg</p>	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	Índice que cuantifica el grado de hipoxemia	Normal > 200	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Creatinina	Molécula derivada del metabolismo muscular. Proviene de la creatina, importante para la producción de energía muscular	Disminuida ≤ 0.5  Normal 0.6-1.4  Elevada ≥ 1.5  en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos derivados de los <a href="#">megacariocitos</a> . Fundamentales en la hemostasia	Plaquetopenia < 150  Normal 150 – 350  Trombocitosis > 350  10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Diferencia veno-arterial de dióxido de carbono ( $\Delta\text{PCO}_2$ )	Evalúan los determinantes de la relación aporte/consumo de oxígeno ( $\text{DO}_2/\text{VO}_2$ ) y perfusión tisular	Normal $\Delta\text{PCO}_2 = 4 - 6$ mmHg	Cuantitativa	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Saturación venosa central de oxígeno ( $\text{SvcO}_2$ )	Evalúan los determinantes de la relación aporte/consumo de oxígeno ( $\text{DO}_2/\text{VO}_2$ ) y perfusión tisular	Normal $\text{SvcO}_2 > 70\%$ ,	Cuantitativa	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Glasgow	Evalúa la capacidad de apertura ocular y de respuesta motora y verbal del paciente, siendo la puntuación máxima 15 y mínima 3	Apertura de ojos 4 puntos  Respuesta Verbal 5 puntos  Respuesta motora 6 puntos	Cualitativa	Ordinal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Bilirrubina	Pigmento amarillo naranja que resulta de la degradación de la <a href="#">hemoglobina</a> . Se forma cuando el <a href="#">eritrocito</a> alcanza su vida media (100 - 120 días). Su <a href="#">membrana celular</a> se rompe y la <a href="#">hemoglobina</a> liberada es <a href="#">fagocitada</a> por <a href="#">macrófagos tisulares</a> .	Hiperbilirrubinemia > 1.9 mg/dL  Normal 0.3 a 1.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Lactato	Ácido carboxílico producto del <a href="#">metabolismo</a> . Aumenta su concentración cuando la demanda de energía en tejidos sobrepasa la disponibilidad de O <sub>2</sub> sangre. Bajo estas condiciones la <a href="#">piruvato deshidrogenasa</a> no alcanza a convertir el <a href="#">piruvato</a> a <a href="#">Acetil-CoA</a> lo suficientemente rápido y comienza a acumularse	Normal 1 – 2 mmol/L	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Estancia en UCI	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado en UCI	Número de días	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sitio de infección	Lugar inicial de infección responsable del SIRS	1-Sistema Nervioso 2.- Corazón 3.- Pulmón 4.-Gastro-intestinal 5.- Urinario 6.- Piel y Tejidos Blandos	Cualitativa	Nominal

### Aspectos Éticos

El presente estudio se basa en la normativa nacional en relación con la Investigación en Salud. Ley General de Salud, Título Quinto, Artículos 96, 100 fracción I, II, III, IV, V, VI y VII además del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (RLGSMIS), Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en

Seres Humanos, Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículos 13, 14 fracciones I-VII, 15, 16, 17 fracción I, 19, 21 fracciones I-XI, 22 fracciones I-V.

## **Procedimiento**

Una vez aprobado el protocolo y registrado ante el Comité de Bioética e Investigación del Grupo Ángeles, se incluirán los pacientes adultos con diagnóstico de Choque Séptico de acuerdo con los criterios de selección, que se atiendan en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres durante el período del estudio.

Se valora a cada paciente en piso de hospitalización o área de urgencias. Al decidir ingreso a Unidad de Terapia Intensiva, se monitoriza mediante pulsoximetría y electrodos de electrocardiografía. De ser necesario se procede a intubación orotraqueal con cánula de aspiración subglótica desde sitio de valoración o en su caso a su llegada a servicio de terapia intensiva.

Al momento de ingreso a UTI se procede a traslado de camilla a cama del paciente se verifica permeabilidad de cánula orotraqueal en pacientes donde sea el caso. Posterior a esto se toma tensión arterial, se coloca electrodos y pulsoximetría a monitor, se verifica soluciones o medicamentos administrados vía IV. Previa asepsia y antisepsia de zona subclavia o yugular dependiendo la técnica empleada se procede a infiltrar lidocaína 5 cc, posterior a esto se procede a punción al obtener flujo sanguíneo se desliza lentamente guía metálica, posterior a esto se retira aguja y se procede a colocar dilatador, posterior a esto se coloca catéter central se fija con nylon 2 ceros. Se toma radiografía para corroborar buena colocación y posterior a esto se obtiene muestras de sangre para laboratorios y gasometría venosa.

En zona radial previa asepsia y antisepsia se punciona arteria radial con catéter 14f y se obtiene muestra de gasometría arterial la cual se envía a laboratorio.



En todo paciente que se ingresa se solicita gasometría arterial y venosa, lactato, BH, Electrolitos séricos de 6, hemocultivos y química sanguínea de 27 elementos.

A su ingreso y posterior a estabilización del paciente se realiza una historia clínica y nota de ingreso a UTI. Al término de esta nota se realiza valoración mediante sistemas APACHE II, SOFA y SAPS III. La información correspondiente se asentará en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturarán en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos, se programarán tres reuniones de trabajo con la participación de la Dra. Miriam Villada Mena. El producto derivado de dichas reuniones consistirá en un informe por escrito conteniendo disquisiciones en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registrarán conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procederá a la redacción del informe técnico definitivo.

### **Plan de Análisis**

La información recolectada se analizará con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describirán en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumirá en tablas de frecuencia y se elaboraran gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describirán en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil cuando sea apropiado. La información se resumirá en tablas de frecuencia y se representará visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

El desempeño pronóstico se evaluará mediante la elaboración de curvas de características operacionales (ROC) comparando su Área Bajo la Curva. El mejor valor umbral con su intervalo de confianza 95% (IC95%) se definirá como la suma que maximice la sensibilidad y especificidad y el porcentaje de pacientes clasificados de manera correcta.<sup>43</sup> Adicionalmente, se realizará evaluación de la sobrevida mediante técnicas de Kaplan-Meier y, en su caso mediante regresión de Cox.<sup>43</sup>

Para la significancia estadística se considerarán valores de  $p < 0.05$  y la totalidad del análisis se realizarán utilizando el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.

## **Recursos**

### **Humanos**

Dr. Raúl Pedraza Grijalva.

Médico residente de la subespecialidad de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Hospital Ángeles Clínica Londres.

Dra. Miriam Villada Mena.

Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva.

Hospital Ángeles Clínica Londres.

## **Físicos**

Unidad de Terapia Intensiva.

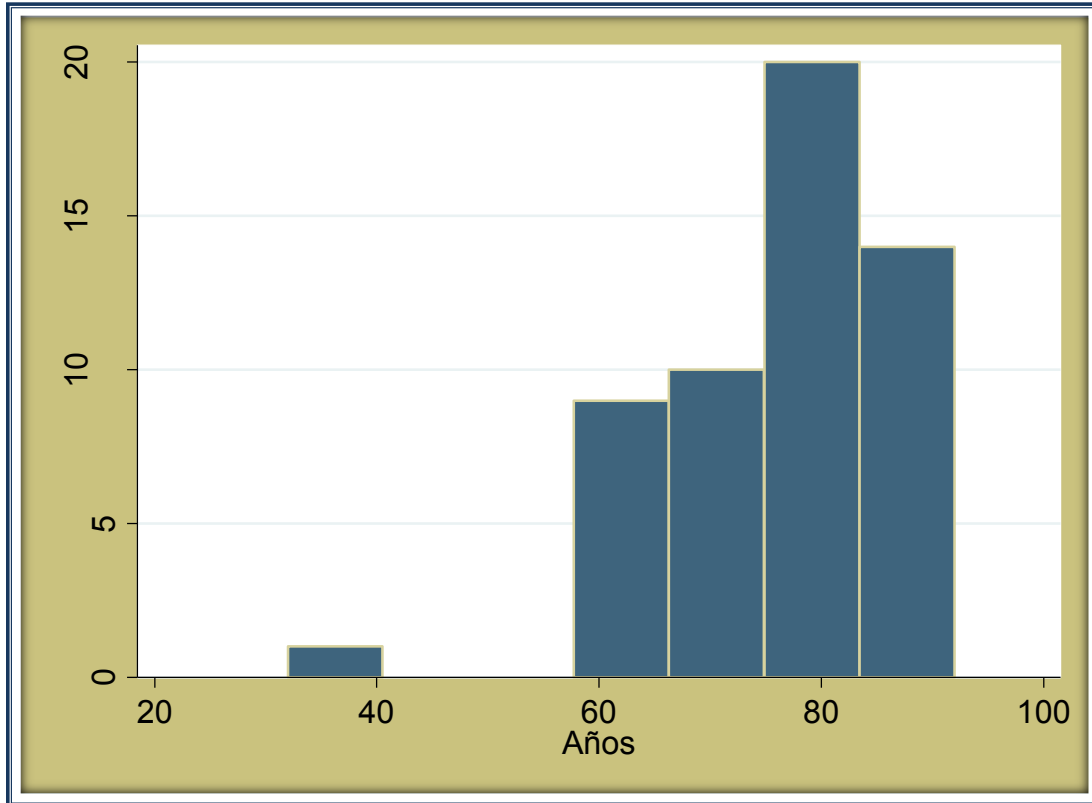
Hospital Ángeles Clínica Londres.

## **Financieros**

Sin costo alguno para los pacientes ya que forma parte del protocolo de manejo hospitalario.

## Resultados

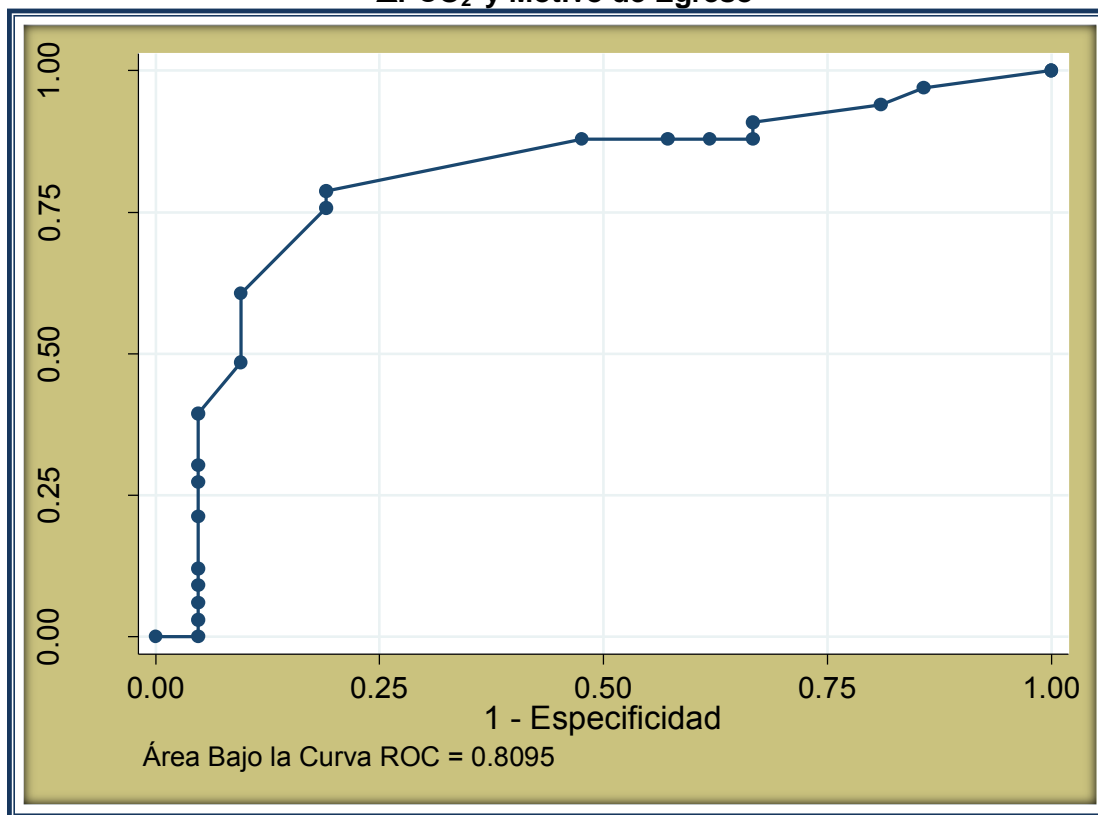
**GRÁFICA 1**  
**Histograma por Frecuencias de Edad**



La edad de los pacientes osciló entre 32 a 92 años (edad media,  $76.09 \pm 10.65$  años).

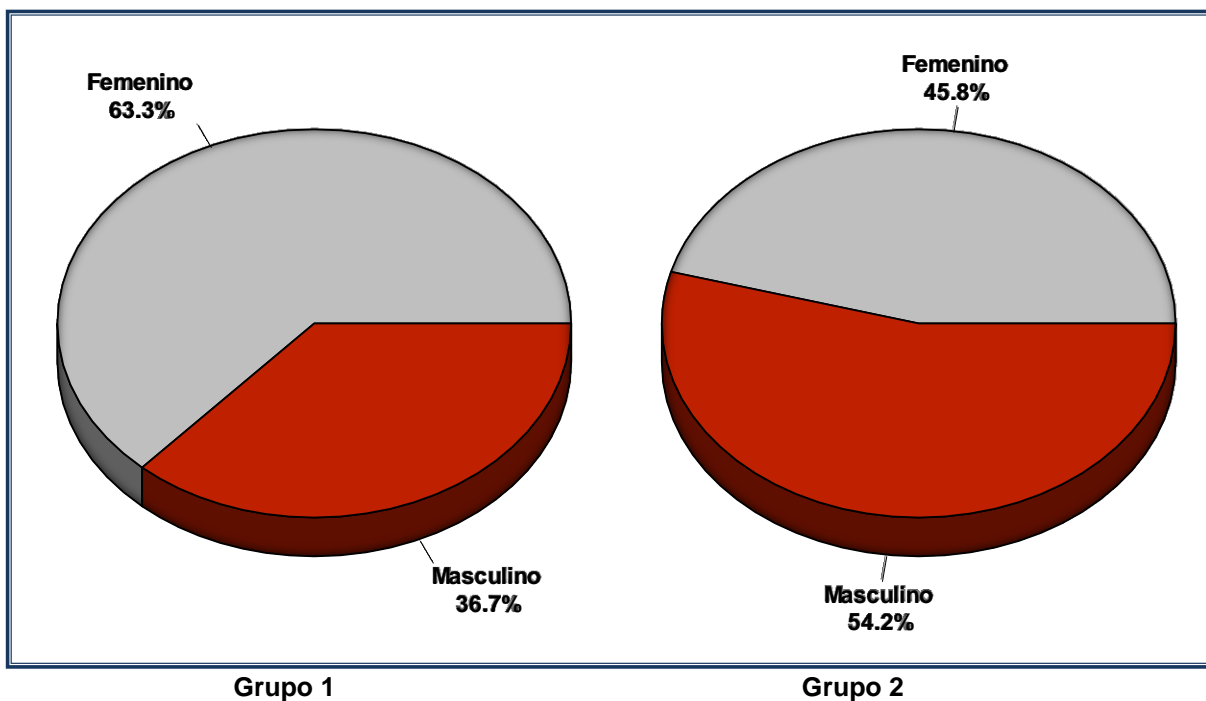
Durante el período que comprendió el estudio se incluyeron un total de 54 pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de Choque Séptico

**GRÁFICA 2**  
**Curva de Características Operacionales**  
 **$\Delta\text{PCO}_2$  y Motivo de Egreso**



En el análisis de características operacionales se encontró un valor  $\Delta\text{PCO}_2$  correspondiente a  $\geq 6$  mmHg como el punto de corte que optimizó la sensibilidad y especificidad en relación con el motivo de egreso de cada paciente (78.7% y 80.9% respectivamente), con un Área Bajo la Curva de Características Operacionales (ROC) de 0.8095 (IC 95% = 0.685 – 0.907)

**GRÁFICA 3**  
**Distribución de los Pacientes por Grupo según Género**



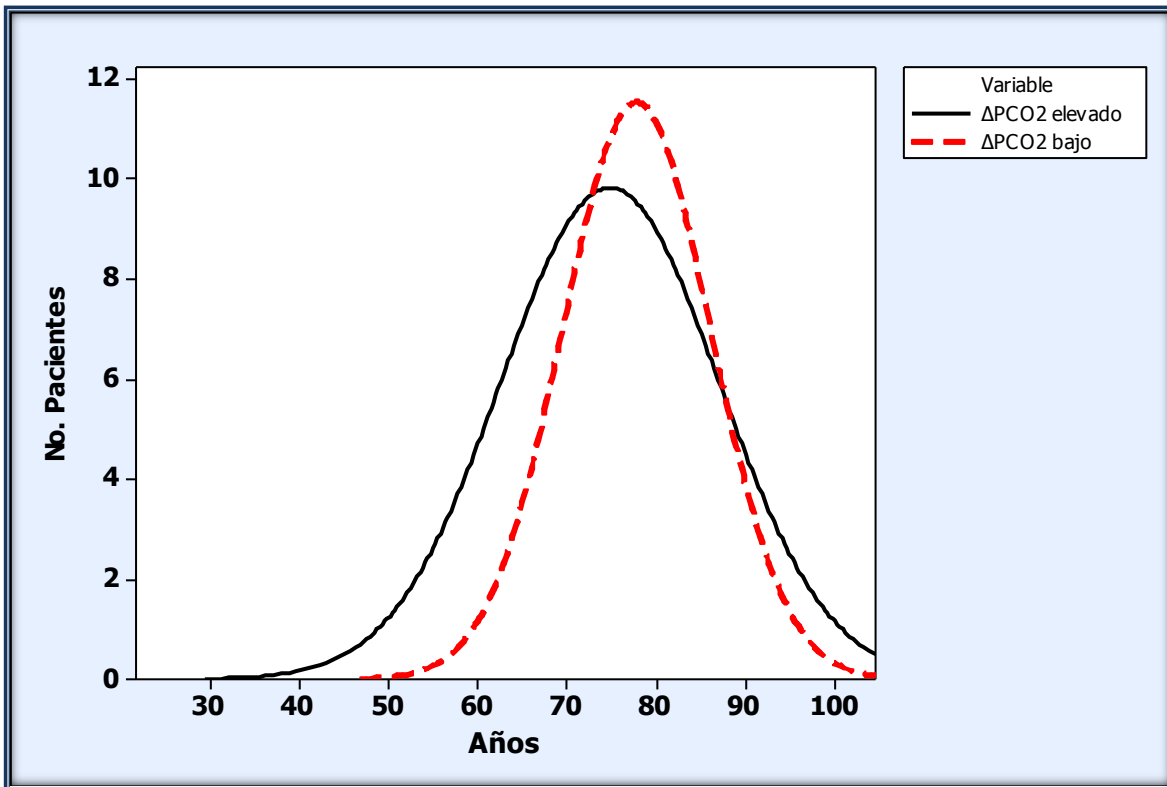
$\text{Chi}^2 = 1.021, p = 0.312$

Se clasificaron los pacientes en Grupo 1 con  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado ( $\geq 6$  mmHg) que incluyó 30 pacientes y Grupo 2 con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo ( $< 6$  mmHg) conformado por 24 pacientes.

El Grupo 1 ( $n = 30$ ) estuvo integrado por 63.3% pacientes del género femenino (19/30 pacientes) y 36.7% del masculino (11/30 pacientes).

El Grupo 2 se conformó por 45.8% pacientes del género femenino (11/24 pacientes) y 54.2% del masculino (13/24 pacientes) sin diferencia significativa en estas proporciones.

**GRÁFICA 4**  
**Distribución de la Edad de los Pacientes**



Valor T = - 1.07, Valor p = 0.291

La edad de los pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado osciló entre 32 – 92 años (media ( $\pm$  s),  $74.77 \pm 12.18$  años).

los pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo tuvieron edades comprendidas entre 58 - 91 años (media ( $\pm$  s),  $77.75 \pm 79$  años). Ambos grupos sin diferencia significativa en este rubro

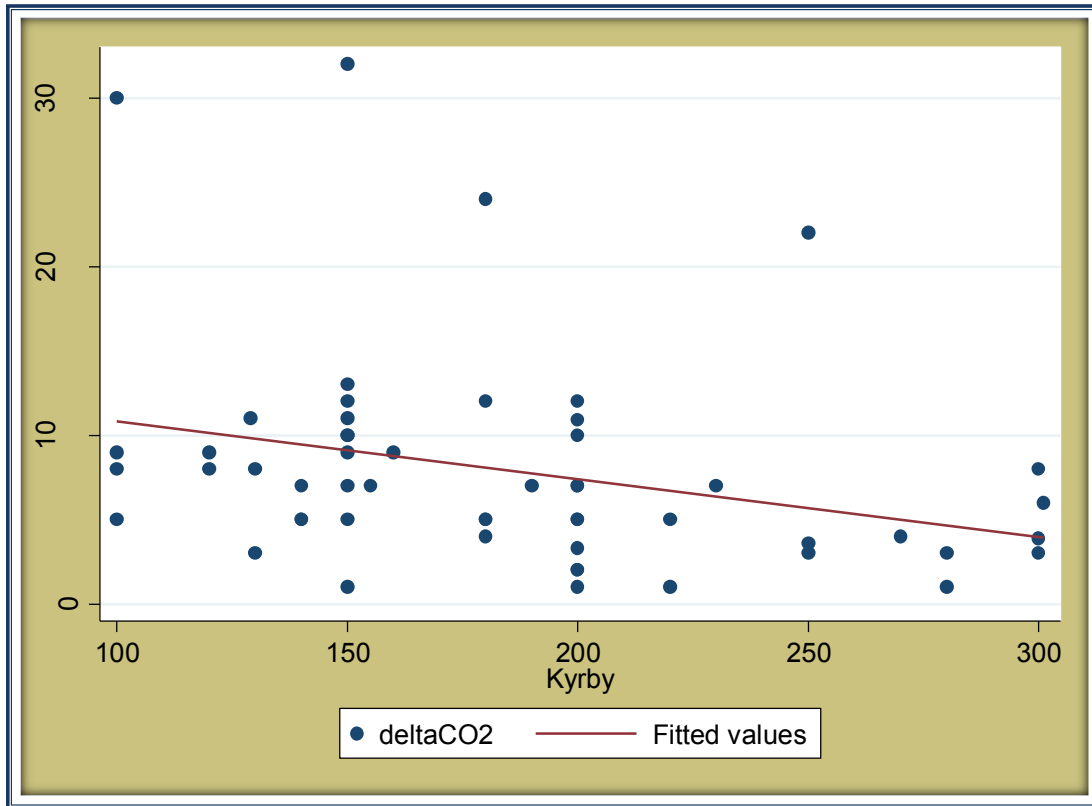
**TABLA I**  
 **$\Delta$ PCO<sub>2</sub> y Sistemas de Evaluación Pronóstica**

Sistema Pronóstico	Grupo 1 $\Delta$ PCO <sub>2</sub> ≥ 6 mmHg	Grupo 2 $\Delta$ PCO <sub>2</sub> < 6 mmHg	Valor p
APACHE II	23.0 ± 7.2	17.4 ± 6.0	0.003
APACHE II (Porcentaje)	43.9 ± 21.8 (15.0 – 97.0)	28.7 ± 17.2 (8.0-75.0)	0.007
SAPS III	74.2 ± 13.7	59.0 ± 19.9	0.001
SAPS III (Porcentaje)	64.1 ± 20.4 (13-92)	59.0 ± 17.9 (16.0-86.0)	0.002
SOFA	10.0 (6-13)	7.0 (5.2-12.7)	0.041

**Pie de Tabla:** se muestra que existieron diferencias significativas en las puntuaciones de los sistemas de evaluación APACHE II y SAPS III entre el grupo de pacientes con  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> elevado y el grupo con  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> bajo  
En relación con el sistema SOFA se encontró diferencia significativa desde el punto de vista estadístico entre la puntuación que se registró en el grupo de pacientes con  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> elevado y el grupo de pacientes con  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>



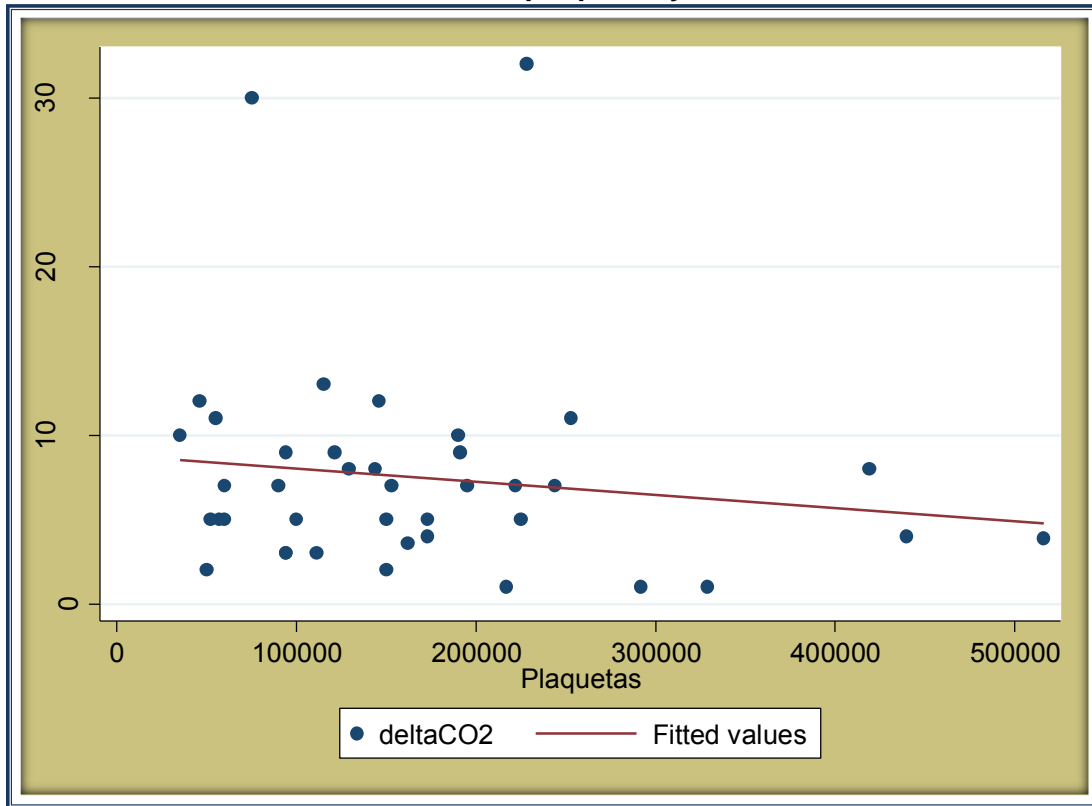
**GRÁFICA 5**  
**Correlación entre Kyrby y Delta CO2**



**Correlación de Pearson = - 0.298**  
**Valor P = 0.029**

Se evidenció una asociación negativa entre el  $\Delta\text{PCO}_2$  y la cuantificación del Kyrby, encontrando un coeficiente de correlación significativamente importante de - 0.298 ( $p=0.029$ )

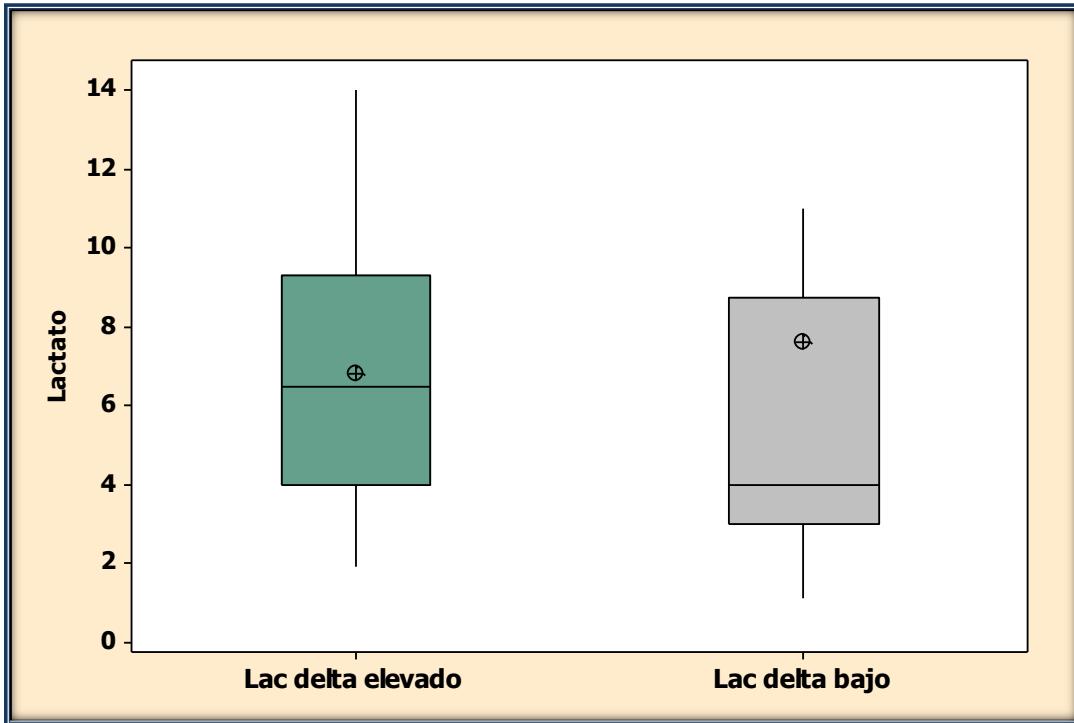
**GRÁFICA 6**  
**Correlación entre plaquetas y Delta CO2**



**Correlación de Pearson = -0.042**  
**Valor P = 0.763**

Se muestra que el número total de plaquetas no presentó asociación significativa con el  $\Delta\text{PCO}_2$ . Sin embargo, llama la atención que en el grupo de pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo se encontró una tendencia no significativa respecto al incremento en el número total de plaquetas conforme disminuyen los valores de  $\Delta\text{PCO}_2$ .

**GRÁFICA 7**  
**Concentración de Lactato**

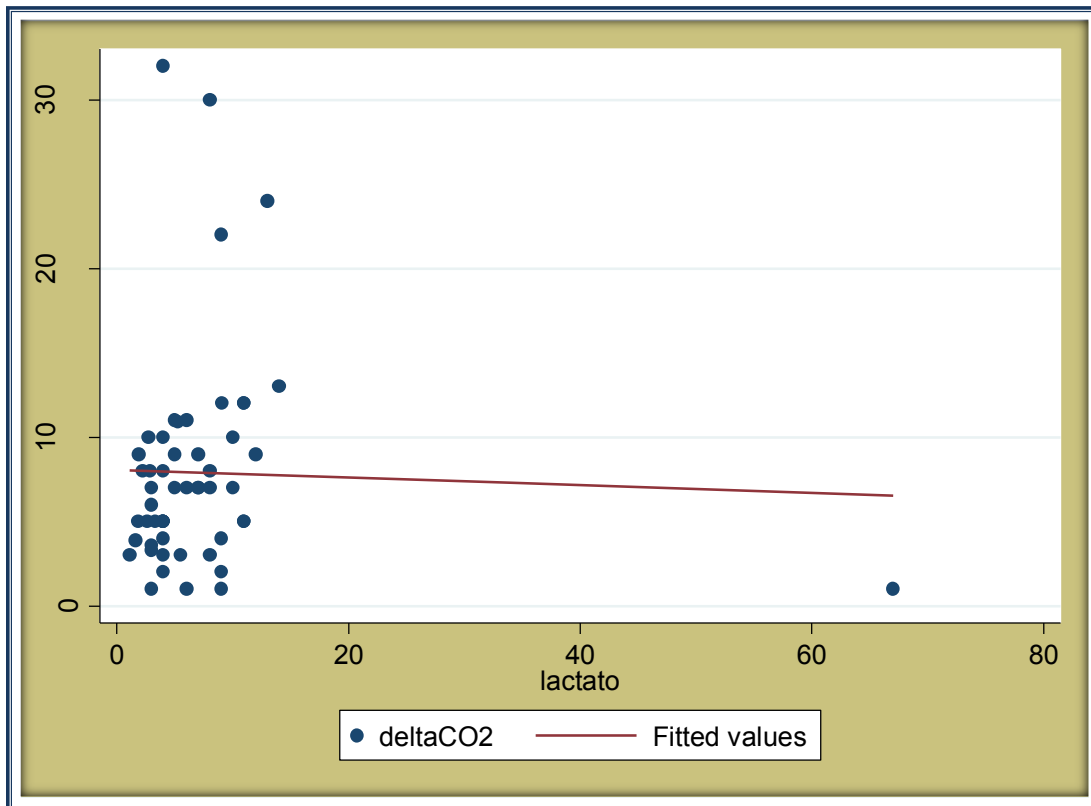


p = 0.1116

La concentración media ( $\pm s$ ) de lactato en los pacientes que tuvieron un  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado correspondió a  $6.80 \pm 3.37$  unidades (rango, 1.9 – 14.0 unidades) y en el grupo de pacientes que tuvieron  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo se encontró en  $7.62 \pm 12.9$  unidades (rango, 1.1 – 67 unidades), sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.766$ ).

Asimismo, se encontró un coeficiente de correlación no significativo de  $-0.031$  ( $p=0.822$ ) entre el lactato y el  $\Delta\text{PCO}_2$

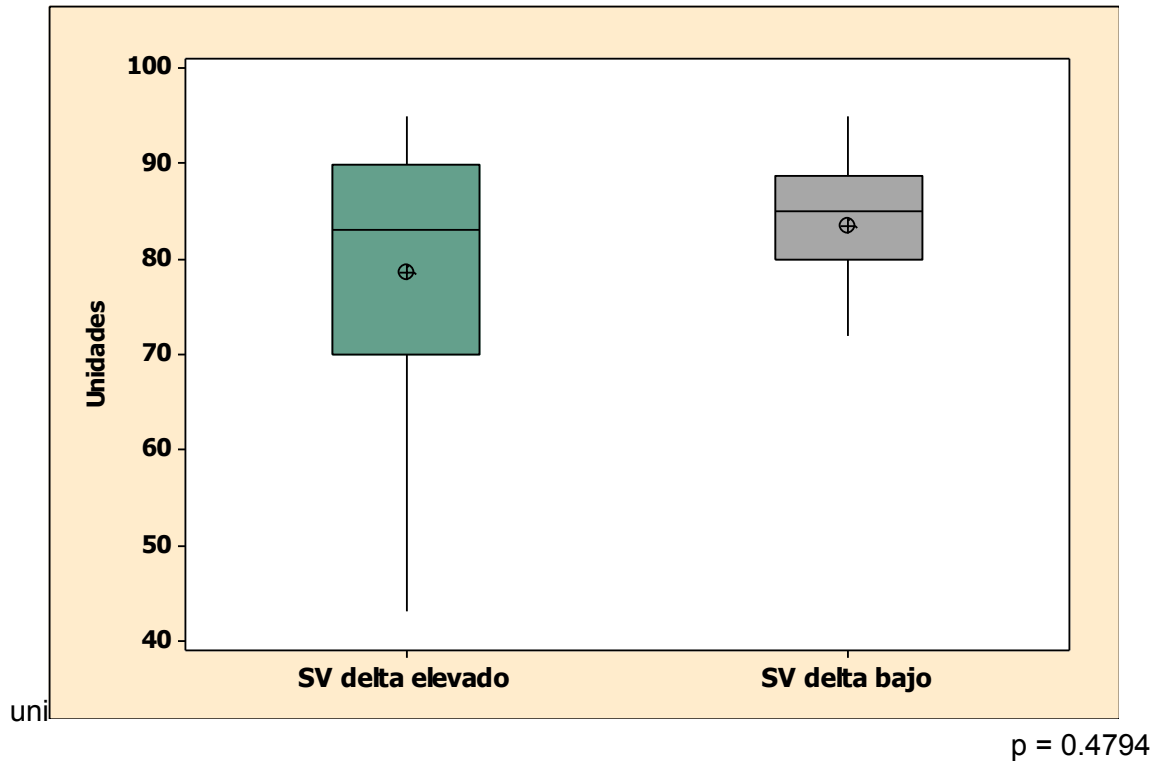
**GRÁFICA 8**  
**Correlación entre la concentración de Lactato y Delta CO2**



Correlación de Pearson = -0.031  
Valor P = 0.822

La concentración media ( $\pm$ s) de lactato en los pacientes que tuvieron un  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> elevado correspondió a  $6.80 \pm 3.37$  unidades (rango, 1.9 – 14.0 unidades) y en el grupo de pacientes que tuvieron  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> bajo se encontró en  $7.62 \pm 12.9$  unidades (rango, 1.1 – 67 unidades), sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.766$ ) tal como se ilustra en la Gráfica 8. Asimismo, se encontró un coeficiente de correlación no significativo de - 0.031 ( $p=0.822$ ) entre el lactato y el  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>

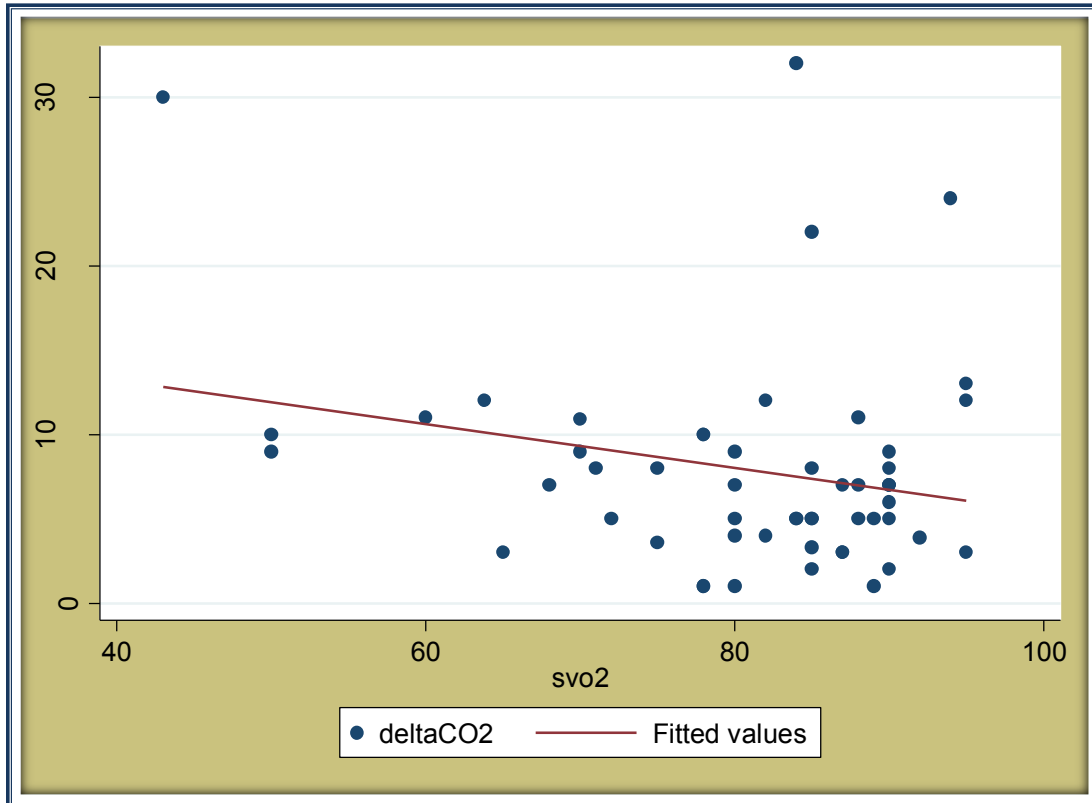
**GRÁFICA 9**  
**SVO2 Y DELTA C02**



La SVO2 media ( $\pm s$ ) en el grupo de pacientes que tuvieron un  $\Delta PCO_2$  elevado correspondió a  $78.6 \pm 14.05$  unidades (rango, 43.0 – 95.0 unidades) y en el grupo de pacientes que tuvieron  $\Delta PCO_2$  bajo se encontró en  $83.5 \pm 6.7$  unidades (rango, 65.0 – 95.0 unidades), diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p = 0.01$ ).

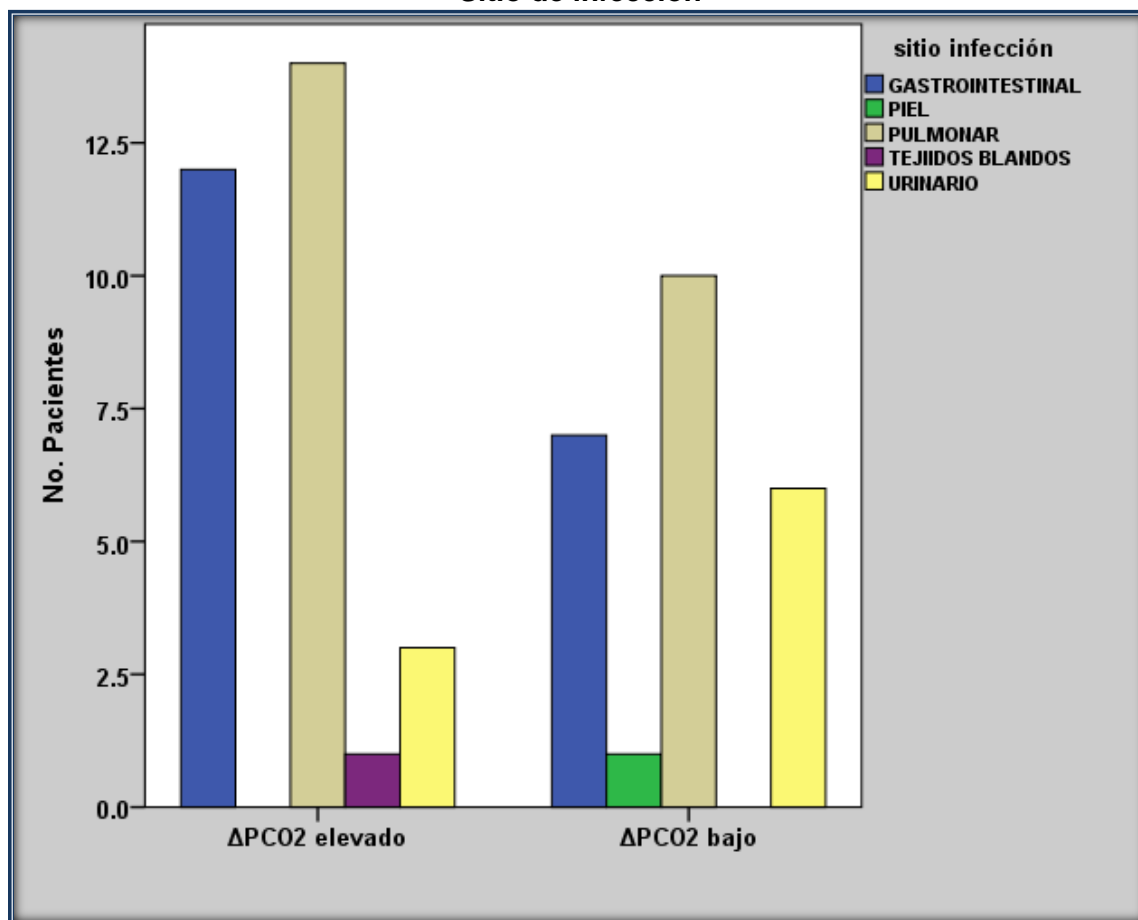
En la gráfica 9 se muestra la correlación entre SVO2 y el  $\Delta PCO_2$  con un coeficiente de correlación no significativo de  $-0.235$  ( $p=0.08$ ).

**GRÁFICA 10**  
**Correlación entre SVO2 Y Delta CO2**



En la gráfica 10 muestra la correlación entre SVO2 y el  $\Delta PCO_2$  con un coeficiente de correlación no significativo de - 0.235 ( $p=0.08$ ).

**GRÁFICA 11**  
**Sitio de infección**

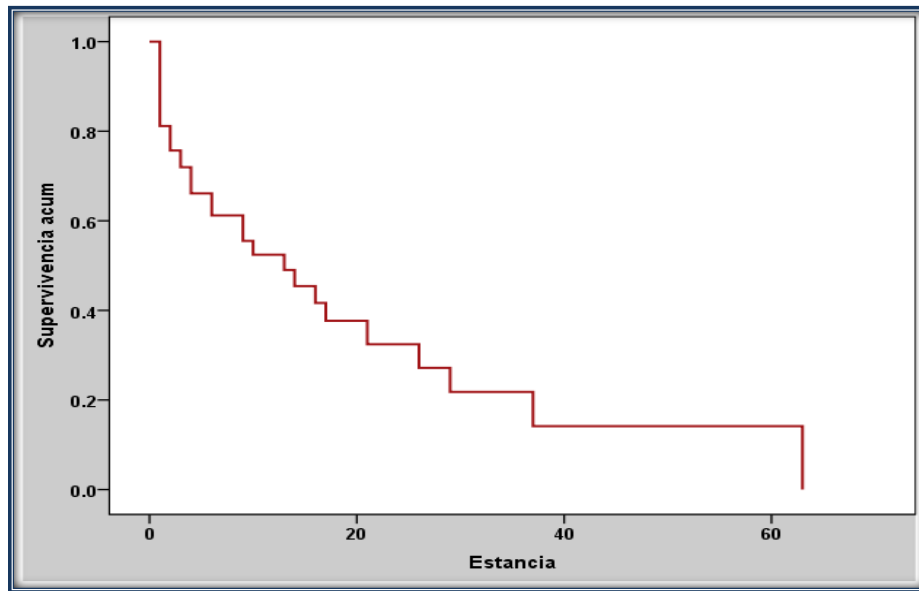


$\text{Chi}^2 = 4.370, p = 0.358$

El sitio de infección que se registró con mayor frecuencia en los pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado correspondió al pulmonar en 46.6% (14/30 pacientes) de los casos, seguido por una frecuencia del 40% en el gastrointestinal (12/30 pacientes).

El sitio de origen pulmonar fue el más frecuente en 41.6% (10/24 pacientes) de los casos en el grupo de pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo, seguido por el gastrointestinal en el 29.1% (7/24 pacientes). Estas proporciones no mostraron diferencia significativa.

**GRAFICA 12  
GRÁFICA DE SOBREVIDA**



Ajuste del Modelo (Diferencia de Likelihood)

	Coeficiente	Erro Est	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
$\Delta\text{PCO}_2$	-1.069	.436	6.013	1	.014	.343	.146	.807

De los pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  elevado el 86.6% fallecieron (26/30 pacientes) y 13.4% egresaron por mejoría (4/30 pacientes), mientras en el grupo de pacientes con  $\Delta\text{PCO}_2$  bajo el 29.1% de los pacientes fallecieron (7/24 pacientes) y egresó por mejoría el 70.9% (17/24 pacientes). Al comparar estas proporciones se encontró que tuvieron significancia desde el punto de vista estadístico ( $\text{Chi}^2 = 16.20$ ,  $p = 0.0015$ ) con un Odds Ratio (OR) = 15.78 (IC 95% = 4.0 – 62.2).

Se muestra que el modelo de regresión de Cox para el  $\Delta\text{PCO}_2$  evidenció significancia estadística respecto a la supervivencia con una Razón de Riesgo (HR) = 0.34 (IC95% = 0.14 – 0.80) y las probabilidades de supervivencia se muestran en la Tabla II



**TABLA II**

<b>TIEMPO</b>	<b>PROB. SUPERVIVENCIA</b>
4	0.9737
5	0.8019
6	0.7446
7	0.6205
8	0.5895
9	0.5584
10	0.4886
11	0.4510
13	0.4135
20	0.3544
30	0.2363

Se muestra que la probabilidad de supervivencia es menor en los pacientes con delta de co2 elevado con forme transcurren los días.

# Discusión

El estado de choque se caracteriza por una importante y potencialmente dañina respuesta del huésped con un proceso inflamatorio diseminado y alteraciones circulatorias, incluyendo vasodilatación sistémica e hipotensión arterial, con un flujo sanguíneo microvascular heterogéneo y trombosis microvascular, considerados como elementos importantes que contribuyen a hipoxia tisular y lesión celular.<sup>2, 11, 13</sup>

En caso de que persista el desequilibrio entre aporte y consumo de oxígeno, los mecanismos compensadores eventualmente fallan, verificándose disminución de la presión arterial sistémica y del gasto cardiaco, desarrollándose el Síndrome de Falla Orgánica Múltiple.<sup>11-13</sup>

La producción de CO<sub>2</sub> aumenta de acuerdo con el incremento en el metabolismo oxidativo.<sup>25</sup>

De manera contraria, la producción de CO<sub>2</sub> es menor cuando disminuye el metabolismo oxidativo, ya sea por disminución en los requerimientos globales de oxígeno o por situaciones de hipoxia.<sup>25</sup>

De acuerdo con la ecuación modificada de Fick, la  $\Delta PCO_2$  se correlaciona inversamente con el gasto cardiaco. Así, el incremento en la  $\Delta PCO_2$  por disminución en el gasto cardiaco, se explica por el fenómeno de acumulación. En virtud que disminuye el flujo sanguíneo, la adición de una mayor cantidad de CO<sub>2</sub> por unidad de sangre que atraviesa la microcirculación eferente tiende a generar hipercapnia en el flujo venoso.<sup>25</sup>

Durante condiciones aeróbicas, se esperaría que la  $\Delta\text{PCO}_2$  esté anormalmente elevada ( $> 6$  mmHg) en caso que el gasto cardiaco se encuentre reducido, con excepción que exista demanda metabólica disminuida.<sup>25</sup>

En condiciones de bajo gasto, el incremento en la  $\text{PvCO}_2$  que resulta por acumulación de  $\text{CO}_2$  es superior al incremento en la  $\text{CvCO}_2$ .<sup>25</sup>

En condiciones fisiológicas, la  $\Delta\text{P CO}_2$  varía de 2 - 5 mmHg. La  $\Delta\text{PCO}_2$  no puede considerarse como un marcador de utilidad para hipoxia tisular. Sin embargo, puede ser considerada como un marcador de adecuado flujo sanguíneo venoso (gasto cardiaco) para remover el  $\text{CO}_2$  producido en tejidos periféricos. Las implicaciones clínicas de este concepto son:<sup>23, 25</sup>

- El incremento en la  $\Delta\text{PCO}_2$  sugiere que el gasto cardiaco es insuficiente respecto a las condiciones metabólicas basales.
- En condiciones donde se sospeche hipoxia (e.g. Incremento de lactato) la presencia de una  $\Delta\text{PCO}_2$  elevada, alerta sobre la necesidad de incrementar el gasto cardiaco con objeto de intentar disminuir la hipoxia.
- En condiciones aeróbicas, la presencia de una  $\Delta\text{PCO}_2$  elevada, indicaría que el flujo sanguíneo es insuficiente, aun cuando el gasto cardiaco se encuentre normal. Esta condición puede asociarse con aumento en la demanda de oxígeno y por tanto con incremento en la producción de  $\text{CO}_2$ .
- Cuando el flujo sanguíneo se encuentra elevado, las modificaciones en el gasto cardiaco usualmente no se asocian con modificaciones significativas en la  $\Delta\text{PCO}_2$  motivo por el que deben interpretarse cuidadosamente los cambios en la  $\Delta\text{PCO}_2$

(o ausencia de cambios) en situaciones que se acompañan con un flujo sanguíneo aumentado.

- Es importante considerar que una  $\Delta\text{PCO}_2$  normal no excluye un flujo sanguíneo adecuado en relación con las condiciones metabólicas a nivel regional. En pacientes con choque séptico con gasto cardiaco elevado (y supuestamente una  $\Delta\text{PCO}_2$  baja) se ha documentado un flujo sanguíneo esplácnico inadecuado o aumento en la diferencia entre el  $\text{PCO}_2$  de la mucosa gástrica y  $\text{PCO}_2$  arterial. Se postula que lo anterior constituye un elemento clave para desarrollar falla orgánica múltiple.

Mecher et al <sup>29</sup> comunicaron que un subgrupo de pacientes con choque séptico tenían una  $\Delta\text{PCO}_2 > 6$  mmHg con un gasto cardiaco promedio significativamente menor, en comparación con otro subgrupo en los que encontraron una  $\Delta\text{PCO}_2 > 6$  mmHg. En ambos, no se evidenciaron diferencias importantes en el grado de hiperlactemia ni en la hipotensión arterial.

En otros términos, 18/37 pacientes tuvieron una  $\Delta\text{PCO}_2$  normal a pesar de evidente hipoxia tisular, principalmente porque tenían un flujo sanguíneo elevado que removía con facilidad el  $\text{CO}_2$  producido a nivel periférico. Además, en el subgrupo de pacientes con elevada  $\Delta\text{PCO}_2$  la resucitación volumétrica ocasionó disminución en la  $\Delta\text{PCO}_2$  en relación con un incremento en el gasto cardiaco.

En otra investigación, Bakker et al <sup>29</sup> I también demostraron que la  $\Delta\text{PCO}_2$  se relacionó con el gasto cardiaco. En su estudio incluyeron 64 pacientes con choque séptico, y

únicamente 15 pacientes tuvieron una  $\Delta\text{PCO}_2$  mayor a lo normal ( $> 6$  mmHg). Dichos pacientes tuvieron un gasto cardiaco significativamente menor en comparación con pacientes en los que se encontró un valor de  $\Delta\text{PCO}_2$  normal. Los autores refirieron que los pacientes con elevación en la  $\Delta\text{PCO}_2$  tuvieron valores semejantes tanto en la  $\text{VO}_2$  como en la concentración de lactato en sangre al compararlos con pacientes en los que la  $\Delta\text{PCO}_2$  se encontraba dentro de límites normales. Por lo que sugirieron que las diferencias en la producción de  $\text{CO}_2$  no influyeron sobre las diferencias en la  $\Delta\text{PCO}_2$ .

Estas condiciones que presenta el paciente con choque séptico y que termina en una falla multiorganica son de vital importancia, pues de corregirlas de manera inmediata podríamos mejorar el pronostico del paciente ya que se ha comentado por varios autores que a pesar de tener constantes vitales dentro de metas terapéuticas los pacientes tenían una mala evolución.<sup>23,25,29.</sup>

Dado que existen muchas formas de monitorizar la evolución del paciente y todas estas no tener una especificidad y sensibilidad del 100% podemos echar uso de la delta de  $\text{CO}_2$  como factor de gasto cardiaco pero sobre todo como una interrelación entre gasto cardiaco y microcirculación.

Como se exponía anteriormente la causa principal de la falla organica mutiple son las alteraciones en la microcirculación las cuales pueden tener muchas causas y dentro de las principales un gasto cardiaco bajo, denotando esto sería de gran valor una herramienta o apoyo diagnostico que desde el primer momento de atención de un paciente grave nos pudiera alertar sobre estas alteraciones asi como también darnos una idea del pronostico del paciente. Con estas bases formulamos nuestra hipótesis,

La determinación del  $\Delta\text{PCO}_2$  en pacientes con choque séptico representa un marcador global de perfusión tisular que se asocia a con el pronóstico del paciente.

En base a los resultados anteriores nos demuestra que la delta de  $\text{CO}_2$  es un marcador con alta sensibilidad y especificidad para pronosticar mortalidad en el paciente con choque séptico a su ingreso.

Todo esto surge en base a que, si el paciente desde un inicio tiene graves alteraciones en la microcirculación y gasto cardiaco, posteriormente presentara datos de disfunción orgánica múltiple y esto lo llevara a la muerte. Si entendemos el principio fisiológico antes mencionado respecto al  $\text{CO}_2$  se supondría que con un delta de  $\text{CO}_2$  elevado tendríamos ante nosotros un paciente con alteraciones en la microcirculación así como alteraciones importantes en el gasto cardiaco. Es importante mencionar que el estado de choque es un estado hiperdinámico en donde el gasto cardiaco tiende a estar elevado, sin olvidar la depresión miocárdica secundaria a la cascada inflamatoria que puede comportarse como un falla cardiaca aguda o hasta choque cardiogénico.

En el artículo de J.L. Vincent de 1994 muestra datos contradictorios denotando que al ingreso en la primer delta de  $\text{CO}_2$ , encontró que 15 pacientes tenían una delta de  $\text{CO}_2$  de más de 6 mmHg, de estos 11 fueron sobrevivientes y 4 no sobrevivientes, a pesar de esto concluye que de los pacientes con delta de  $\text{CO}_2$  elevada tenían una mortalidad más alta que la de los pacientes con delta de  $\text{CO}_2$  normal. En esa misma investigación él denota que los pacientes con peor  $\text{PAO}_2/\text{FIO}_2$  eran los que tenían más elevado la delta de  $\text{CO}_2$ , cabe mencionar que en nuestra investigación no fue así, a pesar de que una gran proporción de pacientes tuvieron cuadro infeccioso a nivel respiratorio. No debemos dejar de lado que el objetivo de esta investigación por parte del Dr J.L Vincent era la asociación del delta de  $\text{CO}_2$  con gasto cardiaco y consumo de oxígeno, y no un estudio de mortalidad.

Al igual que el estudio de J.L.Vincent, el dr Bakker et al <sup>29</sup> evaluaron el gradiente de  $\text{CO}_2$  veno-arterial e indicaron que tiene un valor pronóstico limitado, en virtud de que guarda cierta asociación con la presencia de alteraciones pulmonares. Así mismo, Troskot et al <sup>32</sup>

comunicaron que el gradiente de CO<sub>2</sub> veno-arterial constituyó un predictor significativo de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico que se encuentran con apoyo ventilatorio mecánico, pero careció de utilidad pronóstica en pacientes sin ventilación mecánica. Oliveros et al <sup>33</sup> evaluaron la diferencia veno-arterial de CO<sub>2</sub> en pacientes con sepsis concluyendo que representó un parámetro eficiente para el seguimiento de pacientes sépticos con adecuada capacidad predictiva de complicaciones.

Todos ellos lo asocian a pacientes con alteraciones pulmonares y sobre todo nadie a excepción del artículo de J.L. Vincent toman una muestra al ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva y sí le dan continuidad a la delta de co2 durante toda evolución de los paciente, dado estos hallazgos podría ser un marcador pronostico durante la evolución del paciente con grave disfunción respiratoria.

Dentro de las comparaciones con otros marcadores y score de gravedad y pronóstico de muerte existe una asociación importante, pero es de notar que se relaciona de forma muy importante con la disminución de plaquetas lo que nos hablaría de microtrombosis lo cual lleva como resultado consumo de dichas plaquetas.

Los resultados de nuestro estudio nos da una pauta importante para considerar añadir la toma del delta co2 al ingreso de los pacientes al paquete de tratamiento ya establecido en las guías actuales de sobrevivir a la sepsis.

Este estudio tiene varias limitaciones tales como, la mayor proporción de pacientes son de mas de 60 años y que podríamos considerar ya cursan con algún grado de disfunción cardiaca o pulmonar previo al ingreso. Otra de las limitaciones a esta investigación es que el protocolo se inició a su ingreso a unidad de terapia intensiva, no podemos dejar de lado que los pacientes provenían de otros servicios tales como quirófano, urgencias o piso de

hospitalización y que de alguna u otra forma habían recibido cierto grado de tratamiento. Otra de las limitaciones es que no sabemos que tanto se relacionó la delta de  $\text{CO}_2$  elevada con el gasto cardiaco ya que no se midió al momento de ingreso y así poder diferenciar que tanto era el incremento de la delta de  $\text{CO}_2$  causa secundaria a alteraciones en la microcirculación como por el gasto cardiaco.

Dado la asociación de un delta de  $\text{CO}_2$  alto a una mayor mortalidad sería interesante ver que tanto impactaría en el pronóstico del paciente si en lugar de usarlo como factor pronostico se usara como un objetivo más en la reanimación de los pacientes.

De esto se podrían derivar algunas otra hipótesis tales como: sobrevida en base a tiempo de acortamiento de delta de  $\text{CO}_2$ , uso de fármacos para mejorar la microcirculación, o como se mencionó anteriormente, que tanto disminuiría la mortalidad si se agregara al paquete de tratamiento de inicio en un paciente con choque séptico.



## CONCLUSIONES

- La delta de  $\text{CO}_2$  es un marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico con mayor sensibilidad que el SAPS III, APACHE II, SOFA
- Hay una relación inversamente proporcional respecto al delta de  $\text{CO}_2$  y las plaquetas.
- Hay una relación proporcional entre delta de  $\text{CO}_2$  y la depuración de creatinina.
- No existe relación al ingreso con los valores de lactato y delta de  $\text{CO}_2$
- El sitio de infección que se registró con mayor frecuencia en los pacientes con delta de  $\text{CO}_2$  elevado corresponde al pulmón.
- En los pacientes con delta de  $\text{CO}_2$  bajo se encontró saturación venosa alta



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	Marzo 2011	Junio 2011	Dic 2011	Junio 2012	Nov 2012	Feb 2013
Elección del Tema y Desarrollo de la Idea						
Revisión Bibliográfica						
Elaboración del Protocolo de Investigación						
Autorización del Protocolo						
Recolección Y Procesamiento de Datos						
Análisis de datos Preliminares						
Retroalimentación con la coordinación Asesoría						
Análisis de datos y Reporte por Escrito						
Presentación de Resultados						



## ANEXO I

### CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha \_\_\_\_\_

No. Exp. \_\_\_\_\_

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ años.

Diagnóstico principal: \_\_\_\_\_

Género: F  M

Sistemas de Evaluación	APACHE II (puntuación)	SOFA (puntuación)	SAPS III (puntuación)
Día 1			

Score SOFA (Día 1)	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>					
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>					
<b>Hígado</b> Bilirubina (mg/dL)					
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Hipotensión					
<b>SNC</b> Score Glasgow de Coma					
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)					

Determinaciones	Lactato	$\Delta$ PCO <sub>2</sub>	ScvO <sub>2</sub>
Día 1			

Sitio de Infección:

- 1- Sistema Nervioso
- 2.- Corazón
- 3.- Pulmón
- 4.- Gastrointestinal
- 5.- Urinario
- 6.- Piel y Tejidos Blandos

Días de estancia en Unidad de Terapia Intensiva: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de Egreso: \_\_\_\_\_

Egreso: Mejoría  Defunción

## ANEXO II

### Sistema de Evaluación APACHE II

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				Puntos
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40,9°		38,5 a 38,9°	36 a 38,4°	34 a 35,9°	32 a 33,9°	30 a 31,9°	≤29,9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 >0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO2>70	PO2 61 a 70		PO2 55 a 60	PC2<55	
pH arterial (Preferido)	≥7,7	7,6 a 7,69		7,5 a 7,59	7,33 a 7,49		7,25 a 7,32	7,15 a 7,24	<7,15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51,9		32 a 40,9	22 a 31,9		18 a 21,9	15 a 17,9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9		<2,5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9		0,6 a 1,4		<0,6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Fuente: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29.

## ANEXO III

### Sistema de Evaluación SOFA

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiración<sup>a</sup></b> PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>400	<400 221– 301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
<b>Coagulación</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Hígado</b> Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
<b>Cardiovascular<sup>b</sup></b> Hipotensión	No hipotensión	PAM <70	Dopamina ≤5 o dobutamina (cualquiera)	Dopamina >5 o norepinefrina ≤0.1	Dopamina >15 o norepinefrina >0.1
<b>SNC</b> Score Glasgow de Coma	15	13– 14	10–12	6–9	<6
<b>Renal</b> Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2– 1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 o <500	>5.0 o <200

PAM, presión arterial media; SNC, sistema nervioso central; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico.

<sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> relación utilizada preferentemente. Si no es disponible, la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es usada;

<sup>b</sup>medicamentos vasoactivos administrados por al menos 1 hora.

Fuente: Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

## ANEXO IV

### Sistema de Evaluación SAPS III

Demographics/previous health status		Diagnostic category		Physiologic parameters on admission	
Parameters	Scores	Parameters	Scores	Parameters	Scores
<b>Age</b>		<b>Scheduled admission</b>		<b>Glasgow</b>	
< 40	0	Non-scheduled admission	3	3-4	15
≥ 40<60	5	Urgency		5	10
≥ 60< 70	9	Non-surgical	5	6	7
≥ 70< 75	13	Elective	0	7-12	2
≥ 75<80	15	Emergency	6	≥ 13	0
≥ 80	18	<b>Type of surgery</b>		<b>Heart rate</b>	
<b>Comorbidities</b>		Transplantation	-11	< 120	0
Others	0	Trauma	-8	≥ 120< 160	5
Chemotherapy	3	MR without valve	-6	≥ 160	7
ICC NYHA IV	6	Stroke surgery	5	<b>Systolic blood pressure</b>	
Hematologic neoplasia	6	Other	0	< 40	11
Cirrhosis	8	ICU admission add 16 points	16	≥ 40< 70	8
Aids	8	Reason for admission		≥ 70< 120	3
Metastasis	11	Neurologic		≥ 120	0
<b>In-hospital days before ICU</b>		Seizures	-4	<b>Oxygenation</b>	
< 14	0	Coma, confusion, agitation	4	Mechanical ventilation PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100	11
≥ 14-28	6	Focal deficit	7	Mechanical ventilation PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥ 100	7
≥ 28	7	Intracranial mass effect	11	Without mechanical ventilation PaO <sub>2</sub> < 60	5
<b>Origin</b>		Cardiologic		Without mechanical ventilation PaO <sub>2</sub> ≥ 60	0
Operating room	0	Arrhythmia	-5	<b>Temperature</b>	
ER	5	Hemorrhagic shock	3	< 34.5	7
Other ICU	7	Non-hemorrhagic hypovolemic shock	3	≥ 34.5	0
Others	8	Distributive shock	5	<b>Leukocytes</b>	
<b>Vasoactive drugs</b>		Abdomen		< 15,000	0
Yes	0	Acute abdomen	3	≥ 15,000	2
No	3	Severe pancreatitis	9	<b>Platelets</b>	
		Liver failure	6	< 20,000	13
		Others	0	≥ 20,000< 50,000	8
		<b>Infection</b>		≥ 50,000< 100,000	5
		Nosocomial	4	≥ 100,000	0
		Respiratory	5	<b>pH</b>	
		Others	0	≤ 7.25	3
				> 7.25	0
				<b>Creatinine</b>	
				< 1.2	0
				≥ 1.2< 2.0	2
				≥ 2.0< 3.5	7
				≥ 3.5	8
				<b>Bilirubin</b>	
				< 2	0
				≥ 2< 6	4
				≥ 6	5
<b>Total</b>					

Fuente: Silva Junior JM, Sá Malbouisson LM, Nuevo HL, et al. Applicability of the Simplified Acute



## BIBLIOGRAFÍA

1. Vicent JL, Korkut HA. Defining sepsis. Clin Chest Med 2008; 29: 585-90.
2. Frey DE. Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The mystery continues. Am Surg 2012; 78: 1-8.
3. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis. Intensive Care Med 2008; 34: 1654-61.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall IC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-6.
5. Nduka O, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. Crit Care Clin 2009; 25: 677-702.
6. Adib-Conquy M, Cavillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. FEBS Letters 2007; 581: 3723-33.
7. Zapata O. Sepsis: La otra cara de la respuesta inmune. Latreia 2011; 24: 179-190.



8. Dimopoulos G, Falagas ME. Approach to the febrile patient in the ICU. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 471–84.
9. Xing K, Murthy S, Liles CW, Singh JM. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis-a systematic review. *Critical Care* 2012, 16: 1-20.
10. Mohammed I, Nonas SA. Mechanisms, detection, and potential management of microcirculatory disturbances in sepsis. *Crit Care Clin* 2010; 26: 393–408.
11. Jones AE, Puskarich MA. Sepsis - induced tissue hypoperfusion. *Crit Care Clin* 2009; 25: 769–79.
12. Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008; 15: 581-7.
13. Klijn E, Uil D, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med* 2008; 29: 643–54.
14. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.

15. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 88–98.
  
16. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukocyte Biol* 2008; 83: 536-45.
  
17. Watts JA, Kline JA. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. *Acad Emerg Med* 2003;10: 985–97.
  
18. Mikkelsen M, Miltiades A, Gaieski D, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670–7.
  
19. Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1892–9.
  
20. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009; 34: 36–40.

21. Carrillo-Esper R, Núñez-Bacarreza JJ, Carrillo-Córdova JR. Saturación venosa central. Conceptos actuales. Rev Méx Anestesiología 2007; 30: 165-71.

22. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. Crit Care Clin 2008; 23: S1–S47.

23. Curley G, Laff JG, Kavanagh BP. Bench-to-bedside review: Carbon dioxide. Critical Care 2010, 14: 220 <http://ccforum.com/content/14/2/220>

24. Gutierrez G. A mathematical model of tissue–blood carbon dioxide exchange during hypoxia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 525–33.

25. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. Minerva Anesthesiol 2006; 72: 597-604.

26. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hipoxia. J Appl Physiol 2000; 89: 1317–21.

27. Nevière R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO<sub>2</sub> and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2002; 30: 379-84.
28. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990; 18: 585–89.
29. Bakker J, Vincent JL, Gris P. Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest* 1992; 101: 509-15.
30. Marik PE. Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 245—51.
31. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 98–104.
32. Troškot R, Šimurina T, Žižak M, Majstorović K, Marinac I, Mrakovčić-Šutić I. *Croat Med J*. 2010; 51: 501-8.

33. Oliveros H. Ecuaciones de estimación generalizada en la evaluación de la  $Da-vCO_2$  como índice de perfusión en pacientes sépticos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Col Anest* 2005; 33: 25-49.

34. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, et al. Combination of venoarterial  $PCO_2$  difference with arteriovenous  $O_2$  content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 272–77.

35. Cavaliere F, Antonelli M, Arcangeli A, Conti G. Effects of acid-base abnormalities on blood capacity of transporting  $CO_2$  adverse effect of metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 609–15.

36. De Backer D, Creteur J. Regional hypoxia and partial pressure of carbon dioxide gradients: what is the link? *Intensive Care Med* 2003; 29: 2116–8

37. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen. G, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; 31: 818–22.

38. Futier E, Teboul JL, Vallet B. How Can We Use Tissue Carbon Dioxide Measurement as an Index of Perfusion? *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011  
DOI 10.1007/978-3-642-18081-1

39. Casserly B, Read R, Levy M. Hemodynamic Monitoring in Sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25: 803–23.

40. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29.

41. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

42. Silva Junior JM, Sá Malbouisson LM, Nuevo HL, et al. Applicability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3) in Brazilian Hospitals. *Rev Brasileira Anestesiologia* 2010; 60: 26-31.

43. Mendenhall W, Sincich T. *Statistics for engineering and the sciences*. 4<sup>th</sup> ed. Prentice Hall, Inc. Toronto 2009. pp. 421-89.

