



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

**“DIFERENCIA ARTERIO-VENOSA DE CO₂ COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR: DR. ULISES EMMANUEL
GUADALUPE MOURET HERNÁNDEZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

DIRECTOR DE TESIS: DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. - 2017 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DIFERENCIA ARTERIO VENOSA DE CO2 COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.

AUTOR: DR. ULISES EMMANUEL GUADALUPE MOURET HERNÁNDEZ

Vo. Bo.

DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ.



PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Vo.Bo.

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ



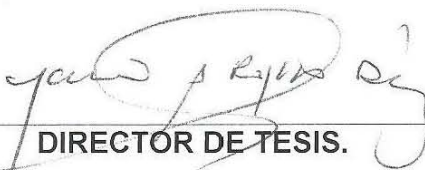
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

**DIFERENCIA ARTERIO VENOSA DE CO₂ COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO.**

AUTOR: DR. ULISES EMMANUEL GUADALUPE MOURET HERNÁNDEZ

Vo. Bo.

DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ.



DIRECTOR DE TESIS.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.**

AGRADECIMIENTOS.

A la Dra. Aurora Serralde Zuñiga, por su ayuda y disposición.

Al Dr. Mario Antonio Rojas Díaz y al Dr. Héctor Infante Sierra, por sus conocimientos y participación en mi formación como médico internista.

A mis compañeros por su colaboración en la recolección de pacientes.

A Paola y Myriam por su tiempo, apoyo, revisiones y sugerencias para la realización de ésta tesis.

Y sobre todo, a mi familia por el apoyo incondicional, amor y compañía en cada momento de mi vida.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Resumen | |
| Antecedentes..... | 1 |
| Planteamiento del problema..... | 18 |
| Justificación..... | 19 |
| Pregunta de investigación..... | 20 |
| Hipótesis..... | 20 |
| Objetivos..... | 21 |
| Metodología..... | 22 |
| Criterios..... | 23 |
| Variables..... | 26 |
| Análisis estadístico..... | 30 |
| Recursos materiales y financieros..... | 31 |
| Aspectos éticos..... | 32 |
| Resultados..... | 33 |
| Discusión..... | 52 |
| Conclusiones..... | 55 |
| Bibliografía..... | 56 |

RESUMEN

La sepsis severa y el choque séptico constituyen un problema de salud pública, tanto por la alta prevalencia y mortalidad que representan, como por los recursos que se destinan para su atención. Se estima que la incidencia de sepsis aumentó en un 90% durante la última década, con un crecimiento anual de 1.5%. Por tal motivo resulta fundamental mejorar el pronóstico mediante las metas ya conocidas de sepsis y valorar la utilidad de nuevos marcadores.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la diferencia arterio-venosa de CO₂ como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico al ingreso y a las 24 horas.

Metodología: Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”; con determinación de niveles de dióxido de carbono en sangre arterial y venosa central al ingreso y a las 24 horas.

Resultados: Se encontró una mortalidad del 48% de todos los pacientes ingresados, con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con diferencia arterio-venosa de CO₂ mayor de 6 mmHg, correspondiendo al 40% de las defunciones totales; otras variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron la presencia de hipertensión, enfermedad renal crónica, saturaciones venosas centrales de O₂ menores de 70%, el uso de esteroide y requerimiento de ventilación mecánica.

Conclusiones: La diferencia arterio-venosa de CO₂ es un adecuado marcador de mortalidad temprana al ingreso y a las 24 horas en pacientes con choque séptico, lo que puede ayudar a guiar las metas de reanimación hídrica y así disminuir la mortalidad asociada a choque séptico.

Palabras Clave: Mortalidad. Diferencia arterio-venosa de CO₂. Choque Séptico.

ABREVIATURAS

APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation.

BNP: Brain natriuretic peptide.

CO₂: Dióxido de carbono.

DE: Desviación estándar.

DM2: Diabetes mellitus tipo 2.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FC: Frecuencia cardíaca.

HAS: Hipertensión arterial sistémica.

IC 95%. Intervalo de confianza 95%.

IMC: Índice de masa corporal.

LRA: Lesión renal aguda

MmHg: Milímetros de mercurio.

PvCO₂: Presión venosa de dióxido de carbono.

PAM: Presión arterial media.

PAS: Presión arterial sistólica.

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

PVC: Presión venosa central.

RIC: Rango intercuartilar.

RR. Riesgo relativo.

SOFA: Sequential organ failure assesment.

SvO₂: Saturación venosa de oxígeno.

VM: Ventilación mecánica.

UKH: Uresis/ kilo/ hora.

ANTECEDENTES

La sepsis es una respuesta sistémica y perjudicial del huésped a la infección que provoca la sepsis grave (disfunción orgánica aguda secundaria a infección documentada o supuesta) y choque séptico (sepsis grave sumada a hipotensión no revertida con reanimación mediante fluidos). La sepsis grave y el choque séptico son grandes problemas de asistencia sanitaria, que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año; una de cada cuatro personas muere a causa de ellos, y la incidencia de ambos es cada vez más acuciante ¹. Similar al politraumatismo, al infarto de miocardio agudo o al accidente cerebrovascular, la velocidad y la precisión del tratamiento administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis grave tienen grandes posibilidades de influir en el resultado ².

DEFINICIONES.

La sepsis se define como la presencia (posible o documentada) de una infección junto con manifestaciones sistémicas de infección. La sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. La hipotensión inducida por sepsis se define como presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mm Hg o una disminución de la PAS > 40 mmHg o menor a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión. El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria ³.

Criterios para el diagnóstico de sepsis (infección documentada o sospechosa, y los siguientes factores) ³.

- *Variables generales:* Fiebre (> 38,3°C), hipotermia (temperatura base < 36°C), frecuencia cardíaca > 90/min o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal según la edad, taquipnea, estado mental alterado, edema importante o equilibrio positivo de fluidos (> 20mL/kg durante más de

24 h), hiperglucemia (glucosa en plasma > 140mg/dL) en ausencia de diabetes.

- *Variables inflamatorias:* Leucocitosis (> 12 000 μ L), leucopenia (< 4 000 μ L–1), recuento de glóbulos blancos normal con más del 10% de formas inmaduras, proteína C reactiva en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal, procalcitonina en plasma superior a dos desviaciones estándar por encima del valor normal.
- *Variables hemodinámicas:* Presión arterial sistólica (PAS) < 90mm Hg, PAM < 70mm Hg o una disminución de la PAS > 40mm Hg en adultos o inferior a dos desviaciones estándar por debajo de lo normal según la edad.
- *Variables de disfunción orgánica:* Hipoxemia arterial (P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300), oliguria aguda (diuresis < 0,5ml/kg/h durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos), aumento de creatinina > 0,5mg/dL, anomalías en la coagulación (INR > 1,5 o TTPa > 60 seg), íleo (ausencia de borborigmos), trombocitopenia (recuento de plaquetas < 100 000 μ L), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma > 4mg/dL).
- *Variables de perfusión tisular:* Hiperlactatemia (> 1 mmol/L), reducción en llenado capilar o moteado.

Criterios para el diagnóstico de sepsis grave (cualquiera de los siguientes)³

- Hipotensión inducida por sepsis.
- Lactato por encima de los límites máximos normales por encima del valor normal de laboratorio.
- Diuresis <0.5 ml/kg/ h durante más de 2 horas a pesar de una reanimación adecuada con fluidos.
- Lesión pulmonar aguda: PaO_2/FiO_2 menor de 250 con ausencia de neumonía como foco de infección.
- Lesión pulmonar aguda: PaO_2/FiO_2 menor de 200 por neumonía como foco de infección
- Creatinina > 2,0 mg/dL.
- Bilirrubina >2 mg/dl.

- Recuento de plaquetas < 100 000 μ L
- Coagulopatía (razón internacional normalizada >1.5)

EPIDEMIOLOGÍA.

La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en Estados Unidos, y la principal en el mundo en las unidades de terapia intensiva no cardiológicas. Se estima que cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis y que su incidencia se incrementó en 139% durante la última década ⁴. En el año 2001 se reportaron que 750,000 personas egresaron de hospitales estadounidenses con diagnóstico de sepsis. La incidencia registrada fue de 300 casos por cada 100,000 habitantes, y la mortalidad de 18.6%. En los países industrializados la incidencia de sepsis severa es de 50 a 100 casos por cada 100,000 personas. La mortalidad en pacientes hospitalizados en salas generales y de terapia intensiva es de 25 a 30% y de 34 a 54%, respectivamente. En Europa y Norteamérica la sepsis y el choque séptico en conjunto son la principal causa de muerte en pacientes que ingresan a terapia intensiva, con una mortalidad asociada de 30 a 45% ⁵.

En México se reportaron los resultados de una encuesta realizada en 18 unidades de terapia intensiva y la sepsis fue una de las tres primeras causas de ingreso en 85% de estas unidades. La principal causa de sepsis en la mayoría de los casos fue la neumonía (44%), seguida por la pancreatitis aguda grave (11%) y las infecciones de heridas quirúrgicas (11%). El choque séptico fue la primera causa de defunción en 8 de 18 unidades de medicina crítica ⁶.

En relación con el costo económico, la atención aproximada de este grupo de pacientes representa un gasto de 5 a 10 mil millones de dólares anuales ⁵.

FISIOPATOLOGÍA.

En 1972, Lewis Thomas introdujo el concepto de que la respuesta del sistema inmune frente a los microorganismos durante una infección puede ser tan intensa que se convierta en nociva. Posteriormente, Roger Bone acuñó el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), para describir a aquellos pacientes que presentaban evidencia clínica de este fenómeno proinflamatorio.

La respuesta normal del huésped a la infección es un proceso complejo que localiza y controla la invasión bacteriana, mientras se inicia la reparación de tejidos dañados. Involucra la activación de células fagocíticas circulantes, así como la generación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. La sepsis resulta de la generalización de la respuesta a la infección, afectando a los tejidos normales que se encuentran a distancia del sitio inicial de lesión o infección ⁷.

La respuesta del huésped a una infección inicia cuando las células de la inmunidad innata, particularmente macrófagos, reconocen y se unen a componentes microbianos; lo cual puede ocurrir por diversas vías.

Las células del sistema inmune innato, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas (CD), expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que reconocen estructuras muy conservadas de los microorganismos invasores denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), y también reconocen y se unen a moléculas endógenas denominadas patrones moleculares asociados a daño (DAMP). Entre los PRR se encuentran los receptores tipo toll (TLR), los cuales presentan una localización celular específica y reconocen determinados PAMP.

La interacción entre los TLR y sus respectivos ligandos activa vías de señalización que inducen la respuesta inflamatoria. Este proceso requiere de múltiples moléculas adaptadores intracelulares tales como TIRAP y MyD88, las cuales se asocian al dominio citoplasmático de la proteína TLR e inducen la disociación del complejo IKK α para liberar el factor de transcripción NF- κ B; este factor se transloca al núcleo

e induce la transcripción de los genes que codifican citocinas proinflamatorias. Y se ha demostrado que los pacientes sépticos presentan niveles elevados de citocinas proinflamatorias.

Las bacterias gramnegativas han sido los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis; sin embargo la frecuencia de los gérmenes grampositivos han ido en incremento. El lipopolisacárido (LPS) es el componente mayoritario de la pared celular de las bacterias gramnegativas, mientras que el peptidoglicano (PGN) es el principal de la pared celular de las bacterias grampositivas; estos PAMP son reconocidos a través del TLR4 y del TLR2 respectivamente. El reconocimiento inicial de los patógenos puede ser llevado a cabo, por los macrófagos y mastocitos residentes en los tejidos, los cuales liberan diversos mediadores inflamatorios tales como quimiocinas, citocinas, aminas vasoactivas, eicosanoides y productos de cascadas proteolíticas. Cabe destacar que las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-1B, e IL-6 inducen la respuesta de fase aguda, así como la activación del endotelio y de otros leucocitos.

El daño causado a los tejidos por todos esos mediadores inflamatorios liberados induce, a su vez, la liberación de moléculas endógenas que también pueden activar el sistema inmune. La proteína HMGB1 es una proteína no histona que modifica el plegamiento del ADN; esta puede ser liberada pasivamente al medio extracelular por células necróticas o de manera activa por los monocitos y los macrófagos activados. La HMGB1 induce la activación del TLR2 y del TLR4, promoviendo aún más la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos. Otros factores endógenos que pudieran contribuir al estado inflamatorio exacerbado son los DAMP mitocondriales; se ha demostrado que estas moléculas son reconocidas a través de receptores presentes en los neutrófilos e inducen su activación, migración y degranulación ⁸.

Asimismo, los leucocitos polimorfonucleares (PMNs) se activan y expresan moléculas de adhesión que causan su agregación y marginación en el endotelio vascular; dicho proceso es facilitado por las moléculas de adhesión expresadas en

el endotelio. Los PMNs sufren una serie de pasos (rodamiento, adhesión, diapedesis, y quimiotaxis) para migrar al sitio de lesión. La liberación de mediadores por PMNs al sitio de infección es responsable de los signos de inflamación local: vasodilatación e hiperemia, así como edema debido al aumento de la permeabilidad microvascular.

Este proceso es regulado por mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios segregados por los macrófagos, los cuales han sido activados por la invasión tisular bacteriana.

- *Mediadores proinflamatorios.* Incluyen factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleucina -1 (IL-1). La liberación de TNF α tiene secreción autocrina, mientras que las citocinas no-TNF y sus mediadores (V.gr. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, factor activador plaquetario, interferon y ecosanoides) incrementan los niveles de otros mediadores. La activación de sustancias proinflamatorias conducen al reclutamiento de mayor número de PMNs y macrófagos.
- *Mediadores antiinflamatorios.* Suprimen el sistema inmune al inhibir la producción de citocinas por células mononucleares y células T helper dependientes de monocitos.

El balance entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regulan el proceso de inflamatorio, incluyendo adhesión, quimiotaxis, fagocitosis bacteriana, lisis bacteriana y fagocitosis de tejido necrótico.

La sepsis ocurre cuando hay un desbalance entre los mediadores previamente referidos, conduciendo a una respuesta generalizada. Cuando un proceso similar ocurre en respuesta a una condición no infecciosa (pancreatitis, trauma), el proceso es conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

La sepsis puede ser conceptualizada como una inflamación intravascular; los mecanismos que condicionan que una infección inicialmente localizada se generalice, no se encuentran del todo dilucidados. La causa es multifactorial, e incluyen los efectos directos de los productos tóxicos de los microorganismos, la

liberación de mediadores proinflamatorios, y la activación de complemento. Cabe señalar que algunos individuos son genéticamente susceptibles a desarrollar sepsis.

Los mediadores proinflamatorios liberados en el torrente sanguíneo de pacientes con sepsis incluyen $\text{TNF}\alpha$ e IL-1, cuyos niveles plasmáticos presentan un pico en fase temprana, para después disminuir hasta niveles indetectables. Dichas citocinas pueden causar fiebre, hipotensión, leucocitosis, inducción de otras citocinas proinflamatorias, y la activación simultánea de sistema de coagulación y fibrinólisis. La evidencia indica que el $\text{TNF}\alpha$ tiene un importante papel en la sepsis.

En la sepsis, tanto la LPS como inmunocomplejos circulantes, reactantes de fase aguda o receptores de lectina unida a manano, inducen activación de los sistemas de complemento. El objetivo es el ataque a las membranas del complejo C5b-9 formando poros y propiciando su destrucción. El C5a tiene distintas acciones con trascendencia proinflamatoria. En la sepsis, el C5a se encuentra más elevado cuanto más grave es el cuadro y se relaciona de forma directa con la supervivencia y el fallo orgánico; la producción de C5a se asocia a un efecto procoagulante y a una alteración de la génesis de citocinas y de la actividad sobre la producción de aniones superóxidos por los neutrófilos, liberación de enzimas granulares por los fagocitos y efectos de vasodilatación y aumento de la permeabilidad ⁹.

Los polimorfismos presentes en los promotores de los genes que codifican para las citocinas pueden determinar las concentraciones plasmáticas de estas proteínas durante la respuesta a una infección. Diversos polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) se asocian a una susceptibilidad a infecciones y mal pronóstico, e incluyen: genes de SNPs que codifican citocinas (Vgr. TNF, linfotoxina-a, IL-10, IL-18, antagonista del receptor IL-1, IL-6 e IFN $-\gamma$), receptores de células de superficie (Vgr. CD14, MD2, TLR 2 y 4, y receptores Fc- γ II y III), ligandos de lipopolisacáridos, proteína de choque térmico 70, enzima convertidora de angiotensina-I, inhibidor de activador de plasminógeno y caspasa-12 ¹⁰.

Efectos sistémicos de la sepsis

La lesión celular es el precursor de la disfunción orgánica. Los mecanismos propuestos para explicar la lesión celular incluyen: isquemia tisular (oxígeno insuficiente en relación con la necesidad de oxígeno) , lesión citopática (daño celular directo por los mediadores proinflamatorios y/o otros productos de la inflamación), y una tasa de alteración de la apoptosis (muerte celular programada)

Isquemia tisular. Existe una alteración significativa en la autorregulación metabólica, entre la disponibilidad de oxígeno y las necesidades tisulares.

Cabe señalar que durante la sepsis, se desarrollan lesiones a nivel de la microcirculación y endotelial.. Estas lesiones reducen el área de la sección transversal disponible para el intercambio de oxígeno del tejido, condicionando isquemia tisular y la lesión celular:

- Las lesiones de la microcirculación pueden ser el resultado de desequilibrio en los sistemas de coagulación y fibrinolíticos, que se activan durante la sepsis.
- Las lesiones endoteliales son consecuencia de las interacciones entre las células endoteliales y los leucocitos polimorfonucleares activados (PMNs). El aumento de la adherencia de las células de neutrófilos-endotelial mediada por el receptor induce la secreción de especies reactivas de oxígeno, enzimas líticas, y sustancias vasoactivas (óxido nítrico, endotelina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, y factor activador de plaquetas) en el medio extracelular, lo que puede dañar las células endoteliales. Los lipopolisacáridos también pueden inducir la interrupción del citoesqueleto y integridad de la barrera endotelial microvascular, en parte, a través de NOS, RhoA, y la activación de NF κ B.

Otro factor que contribuye a la isquemia tisular en la sepsis, consiste en que los eritrocitos pierden su capacidad normal para deformarse dentro de la microcirculación sistémica, causando excesiva heterogeneidad en el flujo sanguíneo de la microcirculación y por ende en flujo de oxígeno a los tejidos afectados ¹¹.

Lesión citopática. Los mediadores proinflamatorios y otros productos de la inflamación pueden causar disfunción inducida por sepsis mitocondrial a través de una variedad de mecanismos, incluyendo la inhibición directa de complejos de enzimas respiratorias, daño por estrés oxidativo, y la descomposición de ADN mitocondrial; dicha lesión mitocondrial conduce a la citotoxicidad ¹².

La relevancia clínica de la disfunción mitocondrial en el choque séptico fue sugerido por un estudio de 28 pacientes críticamente enfermos con sepsis que fueron sometidos a biopsia de músculo esquelético dentro de las primeras 24 horas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Las concentraciones de ATP del músculo esquelético, un marcador de la fosforilación oxidativa mitocondrial, fueron significativamente inferiores en los 12 pacientes que murieron de sepsis con respecto a los 16 sobrevivientes; sin haber una asociación entre la sobreproducción de óxido nítrico, el agotamiento de antioxidante, y la gravedad de los resultados clínicos. Por lo tanto, la lesión celular y la muerte en la sepsis pueden explicarse por anoxia citopática, que refleja la incapacidad para utilizar el oxígeno.

Las mitocondrias se pueden reparar o regenerar mediante un proceso llamado la biogénesis. La biogénesis mitocondrial puede llegar a ser una importante diana terapéutica, en pacientes con sepsis ¹³.

Apoptosis. También denominada muerte celular programada, describe un conjunto de cambios celulares regulados, tanto fisiológicos como morfológicos, que conducen a la muerte celular. Es el mecanismo principal por el que las células senescentes o disfuncionales normalmente se eliminan; y el proceso dominante por el que la inflamación concluye una vez que una infección ha disminuido.

Durante la sepsis, las citocinas proinflamatorias pueden retrasar la apoptosis en los macrófagos y los neutrófilos activados, prolongando o aumentando la respuesta inflamatoria, para contribuir al desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple. La sepsis también induce la extensa apoptosis de linfocitos y células dendríticas, que altera la eficacia respuesta inmune, reduciendo además el aclaramiento de microorganismos invasores. La apoptosis de los linfocitos se ha observado en las

autopsias tanto animales como en humanos. La extensión de la apoptosis de linfocitos se correlaciona con la gravedad del síndrome séptico y el nivel de inmunosupresión. La apoptosis también se ha observado en las células del parénquima, endoteliales y células epiteliales. Estudios de diversos experimentos muestran que la inhibición de la apoptosis protegen de disfunción orgánica y letalidad en animales ¹⁴.

Disfunción mitocondrial en falla orgánica múltiple inducida por sepsis. En pacientes que mueren de sepsis, la microscopía de luz y electrónica, así como la tinción inmunohistoquímica para marcadores de la lesión celular y el estrés, reveló que la presencia de cambios morfológicos mitocondriales sutiles podría indicar que alteraciones a nivel energético (utilización de sustratos metabólicos y disfunción de la fosforilación oxidativa mitocondrial), pueden estar implicados en la disfunción de órganos, aún en ausencia de muerte celular ¹⁵.

Inmunosupresión. Observaciones clínicas y estudios en animales sugieren que el exceso de la inflamación de la sepsis puede ser seguida de inmunosupresión ¹⁶.

Efectos de la sepsis sobre órganos específicos

La lesión celular se ha descrito anteriormente, la cual acompañada de la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, a menudo progresa a la disfunción de órganos.

Circulación. La hipotensión debido a la vasodilatación difusa es la expresión más grave de disfunción circulatoria en la sepsis. Es probablemente una consecuencia no deseada de la liberación de mediadores vasoactivos, cuyo propósito es mejorar la autorregulación metabólica mediante la inducción de vasodilatación. Los mediadores incluyen la prostaciclina, vasodilatadores y el óxido nítrico (NO), que son producidos por las células endoteliales.

El NO juega un papel central en la vasodilatación producida en el choque séptico, desde la NO sintasa puede ser inducida en el endotelio vascular y el músculo liso. Cuando el NO alcanza la circulación sistémica, deprime la autorregulación metabólica a nivel central, regional y micro regional de la circulación. Además, puede desencadenar una lesión en el sistema nervioso central que se localiza en las áreas que regulan el control autónomo.

Otro factor que puede contribuir a la persistencia de la vasodilatación durante la sepsis, es la alteración en la secreción compensatoria de la hormona antidiurética (vasopresina) . Esta hipótesis está apoyada por un estudio que encontró que los niveles de vasopresina en plasma fueron más bajos en los pacientes con choque séptico que en los pacientes con shock cardiogénico (3,1 frente a 22,7 pg / ml) , a pesar de que los grupos tenían presiones arteriales sistémicas similares ¹⁷.

La vasodilatación no es la única causa de la hipotensión durante la sepsis . La hipotensión también puede ser debido a la redistribución de fluido intravascular. Esto es una consecuencia tanto del aumento de la permeabilidad endotelial y la disminución del tono vascular arterial, que conduce a aumento de la presión capilar. Además de los efectos generales, también hay mecanismos locales presentes que incluyen:

- En la circulación central, hay disminución de la presión sistólica y diastólica del ventrículo debido a la liberación de sustancias depresoras del miocardio en fases tempranas. A pesar de esto, la función ventricular todavía puede ser capaz de utilizar el mecanismo de Frank Starling para aumentar el gasto cardíaco, que es necesaria para mantener la presión de la sangre en presencia de la vasodilatación sistémica.
- En la circulación regional, una menor respuesta vascular conduce a una incapacidad para distribuir adecuadamente el flujo sanguíneo sistémico. Cabe señalar que la sepsis interfiere con la redistribución del flujo sanguíneo de los órganos espláncnicos a los órganos principales (corazón y el cerebro).

- La sepsis se asocia con una disminución en el número de capilares funcionales, lo que provoca una incapacidad para extraer al máximo de oxígeno. En comparación con los controles normales o pacientes críticamente enfermos sin sepsis, los pacientes con sepsis grave tienen disminución de la densidad capilar; lo cual puede ser debido a la compresión extrínseca de los capilares por edema tisular, inflamación endotelial, y/o la obstrucción de la luz capilar por los leucocitos o eritrocitos ¹⁸.
- A nivel del endotelio, la sepsis induce cambios fenotípicos a las células endoteliales, lo que ocurre a través de interacciones directas e indirectas entre las células y los componentes de la pared bacteriana endoteliales. Estos cambios fenotípicos pueden causar disfunción endotelial, que se asocia con alteraciones de la coagulación, disminución de la deformabilidad de glóbulos rojos, regulación positiva de moléculas de adhesión, adhesión de plaquetas y leucocitos, así como la degradación de la estructura glycocalyx . La activación endotelial difusa conduce a edema tisular generalizada, que es rico en proteína ¹⁹.

Las micropartículas de células circulantes y vasculares también participan en los efectos deletéreos de la inflamación intravascular inducida por la sepsis ²⁰.

Pulmón. La lesión endotelial en la vasculatura pulmonar durante la sepsis altera el flujo sanguíneo capilar e incrementa la permeabilidad microvascular , lo que resulta en edema pulmonar intersticial y alveolar, reclutamiento de neutrófilos en la microcirculación pulmonar, amplificando la lesión en la membrana alveolocapilar. El resultado es edema pulmonar, alterando la ventilación-perfusión, con el subsecuente desarrollo de hipoxemia. El síndrome de distrés respiratorio agudo es una manifestación de estos efectos.

Tracto gastrointestinal. Las alteraciones circulatorias típicos de la sepsis pueden deprimir la función de barrera normal a nivel intestinal, lo que permite la translocación de bacterias y endotoxinas en la circulación sistémica (posiblemente a través de los vasos linfáticos) y la ampliación de la respuesta séptica.

Esto es apoyado por los modelos animales de sepsis, así como un estudio de cohorte prospectivo que encontró que el aumento de la permeabilidad intestinal (determinado a partir de la excreción urinaria de lactulosa administrado por vía oral y manosa) fue predictivo del desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple.

Hígado. El sistema reticuloendotelial del hígado actúa normalmente como la primera línea de defensa contra los productos derivados de bacterias y bacterias, que han ingresado en el sistema porta desde el intestino. La disfunción hepática interfiere con la eliminación de endotoxinas entéricas y productos bacterianos, alterando la respuesta de citocinas a nivel local con su posterior efecto deletéreo a nivel de la circulación.

Riñón. La sepsis suele ir acompañada de lesión renal aguda. Los mecanismos por los cuales la sepsis y la endotoxemia conducen a la lesión renal aguda, no se encuentran del todo dilucidados. La necrosis tubular aguda debido a la hipoperfusión y/o hipoxemia es un mecanismo propuesto. Sin embargo, la hipotensión sistémica, la vasoconstricción renal directa, la liberación de citocinas (por ejemplo, factor de necrosis tumoral), y la activación de neutrófilos por la endotoxina FMLP (péptido quimiotáctico de tres aminoácidos [fMet-Leu-Phe] en las paredes celulares bacterianas) también puede contribuir a la lesión renal.

La mortalidad se incrementa en pacientes con sepsis que desarrollan lesión renal aguda. Un factor puede ser la liberación de mediadores proinflamatorios, como resultado de las interacciones leucocitarias de las membranas de diálisis, cuando existen requerimientos hemodiálíticos; el uso de membranas biocompatibles puede prevenir estas interacciones, mejorando la supervivencia y la recuperación de la función renal.

Se ha considerado que la hemofiltración en pacientes en estado crítico, elimina las toxinas circulantes nefrogénicas que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la lesión renal aguda inducida por sepsis.

En este contexto, los estudios iniciales sugirieron que el modo de alto volumen de hemofiltración (hemofiltración de alto volumen [HVHF]) ofrece mayor beneficio con respecto a otras modalidades dialíticas (hemodiálisis, diálisis peritoneal, terapia de reemplazo renal continua) para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en sepsis. Sin embargo , los resultados de estudios prospectivos, multicéntricos aleatorizados sugieren que no hay pruebas suficientes para el uso rutinario de HVHF sobre otras formas de terapia de reemplazo renal en los pacientes críticamente enfermos con shock séptico ²¹.

Sistema nervioso central (SNC). Las complicaciones a nivel de sistema nervioso central, a menudo se producen con frecuencia en pacientes sépticos antes de que el fracaso de otros órganos. Las complicaciones más frecuentes son: alteración del sensorio (encefalopatía), cuya patogénesis no esta del todo definida. Una alta incidencia de microabscesos del cerebro se observó en un estudio, pero la importancia de la infección hematógena como el principal mecanismo sigue siendo incierto debido a la heterogeneidad de la patología observada .

La disfunción del SNC se ha atribuido a cambios en el metabolismo y alteraciones en la señalización celular debido a mediadores inflamatorios. La disfunción de la barrera hematoencefálica probablemente contribuye , lo que permite el aumento de la infiltración de leucocitos , la exposición a mediadores tóxicos , y el transporte activo de citocinas través de la barrera. Además de estas consecuencias neurológicas de la sepsis , existe el reconocimiento creciente de que el sistema nervioso parasimpático puede ser un mediador de la inflamación sistémica durante la sepsis ²².

ÍNDICE DE PERFUSION.

La hipoperfusión se produce también por oclusión de forma pasajera por microtrombos, cuya formación se ve facilitada en pacientes con sepsis. La sepsis altera la deformabilidad de los leucocitos y eritrocitos, promoviendo la adhesión de los primeros a las células endoteliales y por último, el edema intersticial puede comprimir los pequeños vasos sanguíneos^{23,24}.

Al romperse la autorregulación del flujo sanguíneo tisular, el consumo de oxígeno periférico, que es independiente del suministro, se convierte entonces dependiente de éste y se altera por la referida mala distribución. Este fenómeno se produce en una situación hipermetabólica donde los requerimientos de oxígeno pueden elevarse hasta 50%²⁵, mientras que su extracción, que ya venía reduciéndose, disminuye aún más hasta finalizar en la caída del consumo, lo que trae como consecuencia la acidosis. Además aumenta la saturación venosa de O₂ y se reduce su diferencia arteriovenosa⁷, lo que produce un incremento del gasto cardíaco para mantener el consumo. Esta maniobra no siempre mejora la mala distribución del flujo sanguíneo ni tampoco logra elevar el gasto hasta el nivel necesario para permitir una adecuada perfusión tisular, ya que finalmente se acaba comprometiendo la función del ventrículo derecho. Esto a su vez conduce a una depresión de la función miocárdica debido al aumento de la resistencia vascular pulmonar, que facilita la salida de líquidos hacia el intersticio convirtiendo un choque séptico en un choque hipovolémico⁹. La evolución progresiva que se da consiste en insuficiencia respiratoria aguda, la producción de una grave acidosis con fallos orgánicos y finalmente la muerte.

Índices de perfusión global

Presión arterial: Valorar la presión arterial media (PAM) que refleja mejor la presión de perfusión; se considera una PAM óptima mayor de 65 mmHg.

Niveles de lactato: Valorar preferentemente en una muestra de sangre arterial debido a que la estasis sanguínea en las muestras venosas puede elevar falsamente sus niveles. Cuando la DO₂ disminuye por debajo de 330 mL/min/m² de O₂ (aproximadamente 8 mL/kg/min de O₂) el metabolismo anaerobio comienza a incrementarse y con él la presencia de ácido láctico en sangre arterial. El valor normal de lactato se sitúa entre 0,5 y 2,2 mmol/L. Cuando un paciente en estado crítico alcanza el doble del valor máximo normal (4,4 mmol/L) la probabilidad de muerte se eleva al 73%¹⁰. El incremento del lactato arterial puede indicarnos en

forma indirecta la presencia de disoxia tisular por un desacoplamiento entre la entrega y/o consumo de oxígeno aunque su concentración no debe ser considerada en sentido estricto como un reflejo de hipoxia tisular, pero el valor pronóstico del aumento de la concentración de lactato está bien establecida en pacientes con choque séptico en los que se asocia a una mortalidad en torno al 40%, mientras que su ausencia predice una supervivencia > 90%²⁶.

La concentración de lactato es mejor indicador pronóstico que las variables derivadas del oxígeno, y a la vista de los resultados parece más importante el análisis de las tendencias que el de un valor simple. Su medición seriada permite evaluar la tendencia evolutiva del paciente con la terapia implementada. Se debe monitorizar al menos cada 6 horas durante la fase de reanimación. El incremento progresivo del lactato es un indicador de mala evolución.

Oximetría venosa mixta: Indicador del balance entre transporte y consumo de oxígeno. La determinación de la saturación de oxígeno venosa mixta (SvO₂) intermitente o continua depende del gasto cardíaco, del consumo de oxígeno, de la concentración de la hemoglobina y de la saturación arterial de oxígeno. En un paciente con demanda de oxígeno estable, la desaturación venosa mixta puede reflejar disminución del gasto cardíaco. Sin embargo, en los pacientes sépticos la SvO₂ puede ser elevada por mala distribución del flujo sanguíneo y por tanto su utilidad como índice de perfusión global para guiar la terapéutica de los pacientes con choque séptico no está completamente demostrada, no obstante se utiliza la resucitación con metas predeterminadas (saturación venosa mixta ≥ 70%) vs tratamiento estándar en pacientes críticos con choque séptico y hay disminución significativa de la mortalidad.

Estos parámetros pueden no ser suficientes para determinar la correcta circulación a nivel tisular en algunos casos y es por ello que se intentan buscar nuevas metas de reanimación. La diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) parece que puede ser un buen marcador de correcta microcirculación y por tanto indicador de buen pronóstico en la evolución del paciente con sepsis y choque séptico.

Una $\Delta\text{CO}_2 > 6$ mmHg en las primeras 24 horas de pacientes postquirúrgicos se correlaciona con un mal pronóstico y muestra la necesidad de una mayor intensidad de reanimación²⁷.

Una diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) amplia puede explicarse por¹³:

- Aumento de la pCO_2 venosa secundaria a disminución de gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular.
- Aumento en la producción de CO_2 secundario a la amortiguación de iones hidrógeno por exceso de bicarbonato.
- Aumento en la producción de CO_2 .

En el caso de choque séptico, el factor más importante es la hipoperfusión tisular que condiciona una amplia diferencia de CO_2 arterio-venosa.

Según estudios realizados anteriormente se ha visto que se pueden dar saturaciones venosas superiores al 70% y una $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg; de manera que el suministro de oxígeno puede estar aparentemente adaptado a la capacidad de extracción de O_2 del tejido, aunque la perfusión del mismo siga siendo insuficiente como para depurar el CO_2 acumulado y produciendo así alteraciones en el metabolismo. Dado que el incremento de CO_2 del tejido durante la hipoperfusión también es acompañado por un aumento en el CO_2 venoso, podemos argumentar que centrarse exclusivamente en el valor de ScvO_2 mayor de 70%, puede ser insuficiente para guiar la terapia en el paciente séptico, mientras que el ΔCO_2 es un parámetro que puede reconocer al paciente que aún no ha sido reanimado adecuadamente⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un problema relevante de salud pública de gran trascendencia económica y social, asociada con altas tasas de morbilidad y mortalidad, lo que se traduce en un incremento en los días de hospitalización, costos de atención y el pronóstico de los pacientes afectados.

La reanimación por metas del paciente en fases tempranas según las recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, es bien conocida y ha demostrado la disminución de la mortalidad. La reanimación por metas dirigida por parámetros como presión venosa central (PVC) y presión arterial Media (PAM), Uresis kilo-hora (UKH) y la saturación venosa de oxígeno (SvO₂) mejora el pronóstico de supervivencia del paciente en choque séptico. Sin embargo estos parámetros no son suficientes para determinar el estado de la microcirculación y la disfunción mitocondrial.

El manejo del paciente crítico, que implica el diagnóstico y seguimiento hemodinámico de los cambios en el manejo y las medidas adoptadas implica el valorar una serie de parámetros dinámicos, los cuales permitirán realizar aproximaciones terapéuticas exitosas; existen en la literatura médica estudios que muestran correlación entre los gradientes arterio-venosos y la perfusión tisular en pacientes con procesos infecciosos severos.

Debido a que la determinación de la diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono implica un bajo costo y ha demostrado tener correlación con la perfusión tisular, nos permitirá obtener un marcador de severidad y así poder determinar una adecuada correlación gasométrica en este grupo de pacientes que ayudaría en el seguimiento y manejo médico. Surgiendo la pregunta de investigación:

¿La diferencia arterio-venosa de CO₂ es útil como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico a las 24 horas?

JUSTIFICACIÓN

Se estima que la incidencia de sepsis aumentó en un 90% durante la última década, con un crecimiento anual de 1.5%. Su prevalencia creciente y la emergencia de nuevas etiologías están relacionadas a cambios en las características demográficas de la población, así como al uso cada vez mayor de la terapia inmunosupresora y procedimientos invasivos.

En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de cuidados intensivos que reportó una incidencia de 40 957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes; el costo calculado por paciente con sepsis en nuestro país va desde los 600,000 pesos en hospitales públicos, y de casi 2 millones de pesos en hospitales privados.

En México cada día se presentan 30 casos nuevos de sepsis, de los cuales 9 pacientes fallecen; lo que representa que cada 2.6 hrs. muere un paciente por sepsis. La tasa de mortalidad del 30% , predomina en instituciones públicas lo cual se relaciona a diversos factores como el mayor número de población atendida, su gravedad, inmunocompromiso, comorbilidades, déficit de tecnología y falta personal especializado.

Por tal motivo, resulta fundamental mejorar el pronóstico mediante las metas ya conocidas de sepsis y valorar la utilidad de nuevos marcadores.

El presente estudio propone que en base a recursos fácilmente asequibles y disponibles, se determine la utilidad de la diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono en pacientes con sepsis y choque séptico; con la finalidad de implementarse como marcador de una adecuada reanimación mejorando el pronóstico de dicha población, y la subsecuente disminución de la mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y costos de atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La diferencia arterio-venosa de CO₂ es útil como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico a las 24 horas de seguimiento?

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

Una diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono mayor de 6 mmHg incrementa la mortalidad en pacientes con choque séptico en seguimiento a las 24 horas.

HIPÓTESIS NULA

Una diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono mayor de 6 mmHg no incrementa la mortalidad en pacientes con choque séptico en seguimiento a las 24 horas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar si la diferencia arterio-venosa de CO₂ se asocia con la mortalidad en pacientes con choque séptico a las 24 horas de seguimiento.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- - Determinar la diferencia arterio-venosa de CO₂ al ingreso.
 - Evaluar la condición clínica de paciente a las 24 horas.
 - Estimar la correlación entre las variables metas de reanimación (presión arterial media, saturación venosa central) y la diferencia arterio-venosa de CO₂.
 - Describir las características sociodemográficas (sexo, edad e índice de masa corporal) de los pacientes.
 - Describir comorbilidades asociadas y sitio de infección más frecuente.
 - Describir la correlación entre la diferencia arterio-venosa de CO₂ y el lactato.
 - Describir la correlación entre la diferencia arterio-venosa de CO₂ y los índices de mortalidad (APACHE II y SOFA).
 - Describir la correlación entre la diferencia arterio-venosa de CO₂ y la saturación venosa de oxígeno.
 - Describir la correlación entre la diferencia arterio-venosa de CO₂ y la necesidad de tratamiento de soporte (norepinefrina, dopamina, esteroide, ventilación mecánica y hemoderivados).
-

METODOLOGÍA

ÁREA

Clínica

DISEÑO

Descriptivo

Longitudinal

Prospectivo

MUESTREO

Determinístico Intencional

UNIVERSO

Finito

Todos los pacientes que cumplan criterios de choque séptico que ingresen al servicio de medicina interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de Mexico “Dr. Belisario Domínguez”, durante el período comprendido del 01 de enero de 2016 al 1 de junio de 2016.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes que cumplan criterios de choque séptico.
- Firma de consentimiento informado (Familiar).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con insuficiencia cardíaca determinada por clínica y valores de BNP.
- Choque de origen no séptico (hipovolémico, cardiogénico, anafiláctico, neurogénico).
- Pacientes con diagnóstico de choque séptico, mayor de 24 hrs de evolución.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN.

- Pacientes egresados a otra unidad hospitalaria.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Fallecimiento como consecuencia de un diagnóstico diferente a choque séptico (infarto agudo al miocardio, tromboembolia pulmonar).
-

MÉTODO

El estudio se realizó durante el período comprendido del 1 enero al 1 junio de 2016, en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”. Se incluyeron a todos los pacientes ingresados al servicio de medicina interna, quienes en caso de cumplir criterios de inclusión y bajo previa firma de consentimiento informado, se realizaron los procedimientos especificados a continuación:

Toma de muestras y procesamiento.

Al ingreso, tras la realización de asepsia y antisepsia se procedió a toma de muestras que consistió en gasometría arterial periférica y venosa a través de catéter central, se llevó a cabo anticoagulación de la muestra con heparina no fraccionada humidificando cuidadosamente el émbolo y la jeringa, evitando dejar heparina libre en el interior de la jeringa, en caso de existir burbujas en el interior de la muestra se realizó su extracción inmediata evitando agitar la muestra. Una vez realizada la extracción de muestra, se transportó al laboratorio en red de frío, sin dejar pasar más de 10 minutos entre la extracción de la muestra y su análisis para evitar el descenso de la PO_2 y el aumento de la PCO_2 .

Se realizó el análisis gasométrico de la muestra en el equipo de gasómetro GEM premier 3000.

El ΔCO_2 se calculó con la siguiente fórmula:

$$\Delta CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$$

Punto de corte 6mmHg.

Aplicación de cuestionarios y recolección de datos.

El estudio fue observacional, no se realizó intervención alguna en el tratamiento previo al ingreso, ni durante su estancia en el servicio de medicina interna, se

incluyeron a todos los pacientes que cumplieron criterios de choque séptico y que no cumplieron criterios de exclusión, interrupción y/o eliminación.

Se les realizó un cuestionario estructurado para investigar variables demográficas y clínicas relacionadas con la enfermedad, así como para llevar el un registro estructurado para documentar las variables gasométricas, bioquímicas y tratamientos coadyuvantes recibidos de importancia para el presente estudio. (Anexo 1).

Los datos recabados fueron protegidos por la Ley General de Salud, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, descrito en la reforma de los artículos 3, fracciones II y VII, y 33.

VARIABLES

| VARIABLE / CATEGORÍA (Índice- indicador/criterio- constructo) | TIPO | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | CALIFICACIÓN |
|--|---------------|---|------------------------|-----------------|
| Sexo | Independiente | Características sexuales observadas en el sujeto de estudio. | Cualitativa nominal | Hombre Mujer |
| Edad | Independiente | Años cumplidos hasta a la fecha de ingreso al estudio | Cuantitativa continua | Años cumplidos |
| Índice de masa corporal | Independiente | Estimación calculada entre el peso y la talla al cuadrado | Cuantitativa continua. | Kg. |
| Frecuencia Cardíaca. | Dependiente | Numero de latidos cardiacos en 60 segundos, tomados de la hoja de enfermería. | Cuantitativa continua. | Latidos/min |
| Presión arterial media | Dependiente | Se realizará el cálculo a partir de la presión arterial que reporta la hoja de enfermería | Cuantitativa continua | mmHg |
| Saturación venosa de central de Oxígeno | Dependiente | Se tomará el valor reportado de oxígeno de la gasometría venosa central | Cuantitativa continua | % de saturación |

| | | | | |
|-----------------------------|-------------|---|-----------------------|-------|
| Lactato | Dependiente | Producto del metabolismo anaerobio, el valor reportado se tomará de gasometría arterial | Cuantitativa continua | mg/dl |
| Norepinefrina | Dependiente | Amina vasoactiva que se administra por vía intravenosa para mantener presión arterial en metas perfusorias, se corrobora en hoja de enfermería. | Cualitativa nominal | Si/No |
| Dopamina | Dependiente | Amina vasoactiva que se administra por vía intravenosa para mantener presión arterial en metas perfusorias, se corrobora en hoja de enfermería. | Cualitativa nominal | Si/No |
| Esteroide | Dependiente | Medicamento (hidrocortisona) administrado intravenoso para disminuir la respuesta inflamatoria, se corrobora en hoja de enfermería. | Cualitativa nominal | Si/No |
| Ventilación Mecánica | Dependiente | Reemplazo transitorio de la función ventilatoria cuando | Cualitativa nominal | Si/No |

| | | | | |
|----------------------------|-------------|--|-----------------------|---|
| | | ésta es ineficaz, corroborado visualmente. | | |
| Hemoderivados | Dependiente | Tejido donado cuyo fin es mejorar la oxigenación tisular, se corrobora administración en hoja de enfermería. | Cualitativa nominal | Si/No |
| APACHE II | Dependiente | Sistema que clasifica la gravedad de la enfermedad, se calculará a través de la hoja de enfermería y resultados de laboratorio al ingreso. | Cuantitativa continua | Puntaje |
| SOFA | Dependiente | Sistema de evaluación de fallo orgánico, se calculará a través de la hoja de enfermería y resultados de laboratorio al ingreso. | Cuantitativa continua | Puntaje |
| Cultivos Positivos. | Dependiente | Microorganismo reportado aislado en cultivo | Cualitativa nominal | Desarrollo Sin desarrollo |
| Localización | Dependiente | Sitio de infección valorable a la exploración física o reportado en paraclínicos | Cualitativa nominal | Urinario. Pulmonar. Abdominal. Otro. |
| Diabetes mellitus | Dependiente | Enfermedad crónica referida por el familiar | Cualitativa nominal | Si/No |

| | | | | |
|--|---------------|---|-----------------------|----------------------------------|
| | | o corroborada por paraclínicos | | |
| Hipertensión arterial sistémica | Dependiente | Enfermedad crónica referida por el familiar o corroborada por paraclínicos | Cualitativa nominal | Si/No |
| Enfermedad Renal Cronica. | Dependiente | Pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular. | Cualitativa Nominal. | Si/No |
| Lesión Renal Aguda. | Dependiente | Disminución transitoria de la tasa de filtrado glomerular, así como elevación de azoados corroborada por paraclínicos. | Cualitativa Nominal | Si/No |
| Diferencia arterio-venosa de CO₂ | Independiente | Resultado obtenido al realizar la diferencia entre el CO ₂ en gasometría arterial y venosa central. | Cuantitativa Continua | Menor de 6mmHg Mayor de 6mmHg |
| Condición clínica del paciente a las 24 horas | Independiente | Estado clínico del paciente al revisar signos vitales de hoja de enfermería | Cualitativa nominal | Vivo Finado |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión en las variables continuas, en las nominales las frecuencias y proporciones. Para evaluar el tipo de distribución de las variables continuas se utilizaron las pruebas de sesgo, curtosis y Kolmogorov-Smirnov. Como medidas de asociación se obtuvieron los coeficientes de Spearman y Pearson entre variables ordinales y continuas respectivamente. Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas de hipótesis la χ^2 y la prueba exacta de Fisher según el tipo de distribución; t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar 2 grupos de datos cuantitativos y ANOVA o Kruskal Wallis para comparar más de 2 grupos. El nivel de significancia se consideró <0.05 (dos colas). Se utilizó el programa de análisis estadístico informático (Statistical Package for Social Sciences-SPSS) versión 23.

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS.

Material de oficina hojas, bolígrafos.

Para toma y procesamiento de muestras:

- Gasómetro GEM 3000.
- Jeringas de insulina para tomar gasometrías.
- Frascos de heparina no fraccionada.
- Guantes estériles.
- Batas estériles.
- Catéter venoso central.
- Tubos para realizar biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática.

Financiamiento: Interno.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo II, Art. 17 es una "Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto.

Por lo tanto, se solicitó de manera voluntaria a los pacientes su participación y el estudio se realizó de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los Lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008). A todos los pacientes se les solicitó firma de consentimiento informado para autorizar toma de gasometrías y uso de datos obtenidos. (**Anexo 2**).

RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS.

Se incluyeron 25 pacientes de los cuales, 11 pacientes (44%) fueron hombres y 14 pacientes (56%) mujeres; con una mediana de edad de 59 años (rango intercuartilar: RIC 48.5-66.5).

Características Clínicas:

Índice de masa corporal se repartió de la siguiente manera con una mediana de 24.6 (RIC 21-29.9). **Gráfico 1.**

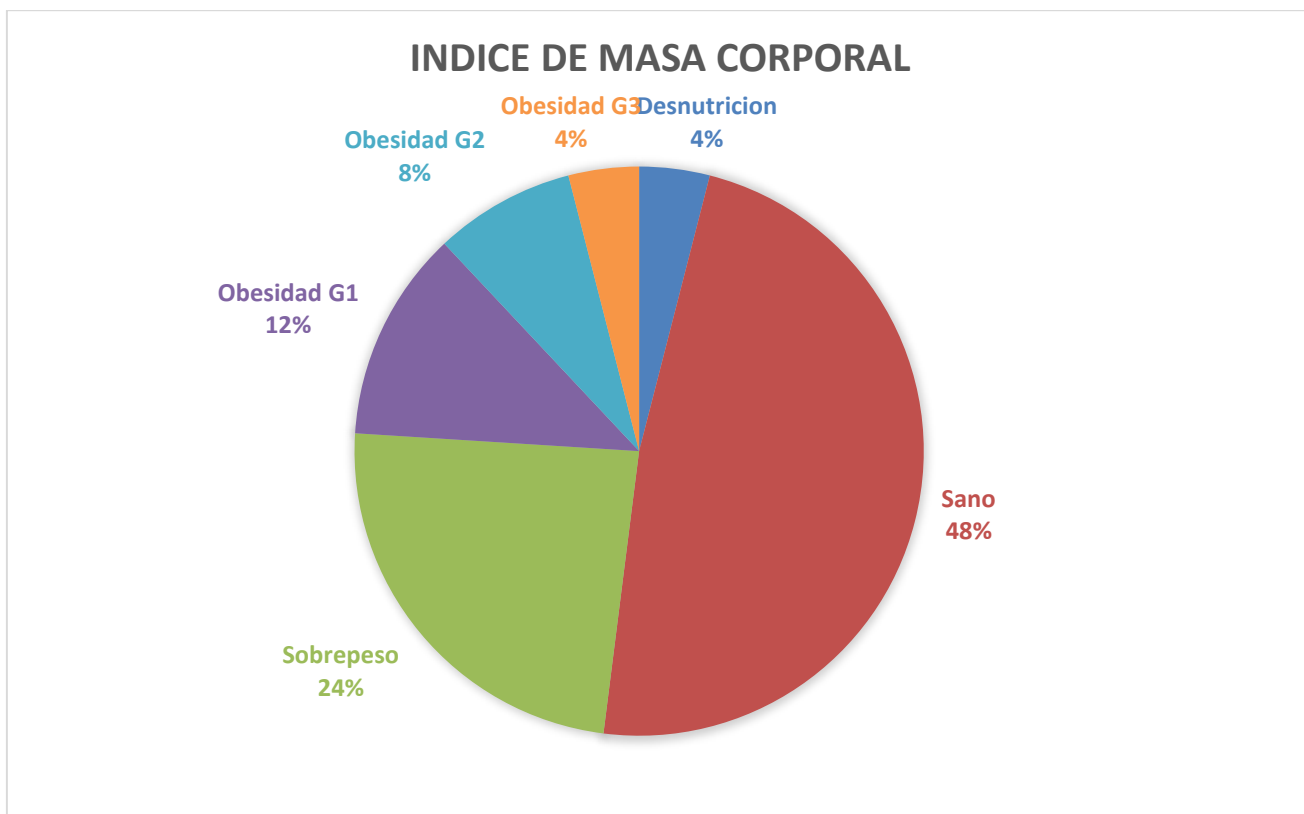


Gráfico 1. Distribución del índice de masa corporal.

Otras características clínicas de importancia cuando se inició vasopresor fueron la presión arterial media con una mediana de 63 mmHg (RIC 60-68 mmHg) y una frecuencia cardíaca al ingreso con una mediana de 98 LPM (RIC 91-110LPM).

El sitio de infección más frecuente para el grupo con delta de CO₂ menor de 6mmHg fue el foco urinario con un total de 9 (36%) casos, seguido por el foco pulmonar en 2 (8%) casos; el grupo con un delta de CO₂ mayor de 6 mmHg presento igual número de casos para foco pulmonar y urinario con 6 (24%) casos cada foco, 1 (4%) paciente con foco abdominal y 1 (4%) paciente con otro foco infeccioso.

Gráfico 2.

Acorde al sexo hubo predominio de IVU en mujeres, en cuanto al foco respiratorio se presentaron el mismo número de casos. **Gráfico 3.**

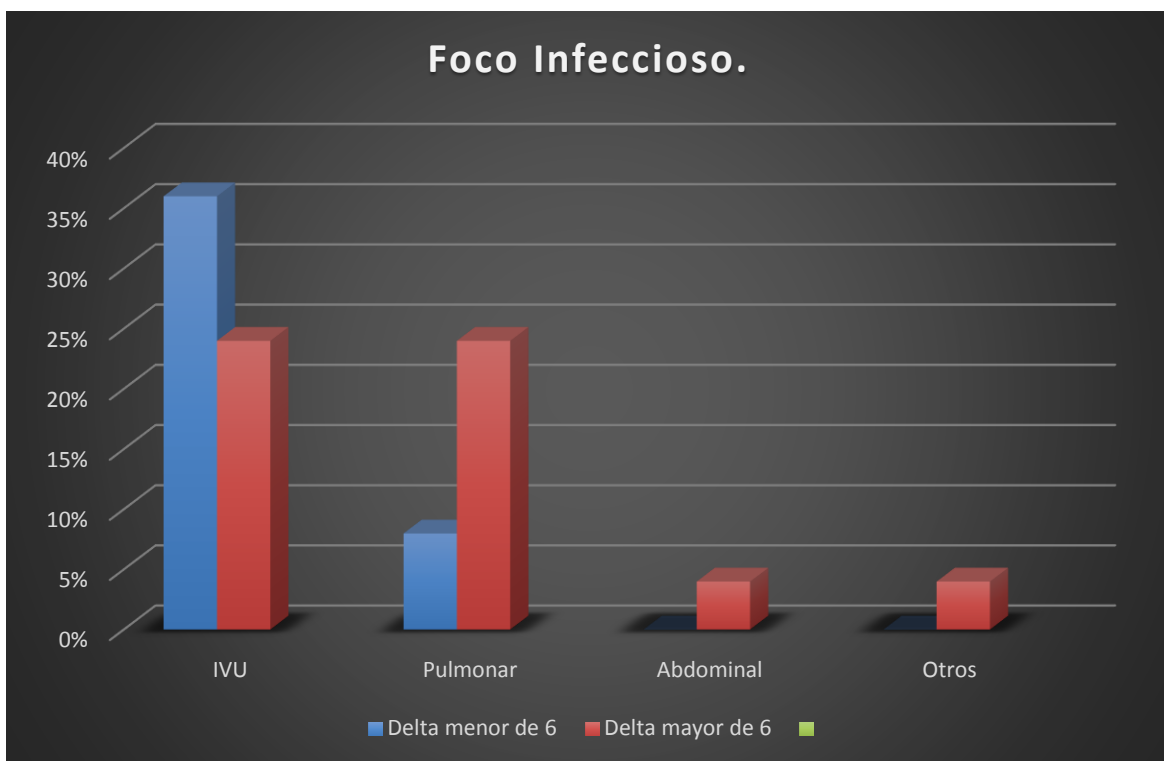


Gráfico 2. Distribución del foco Infeccioso de acuerdo al grupo de delta de CO₂.

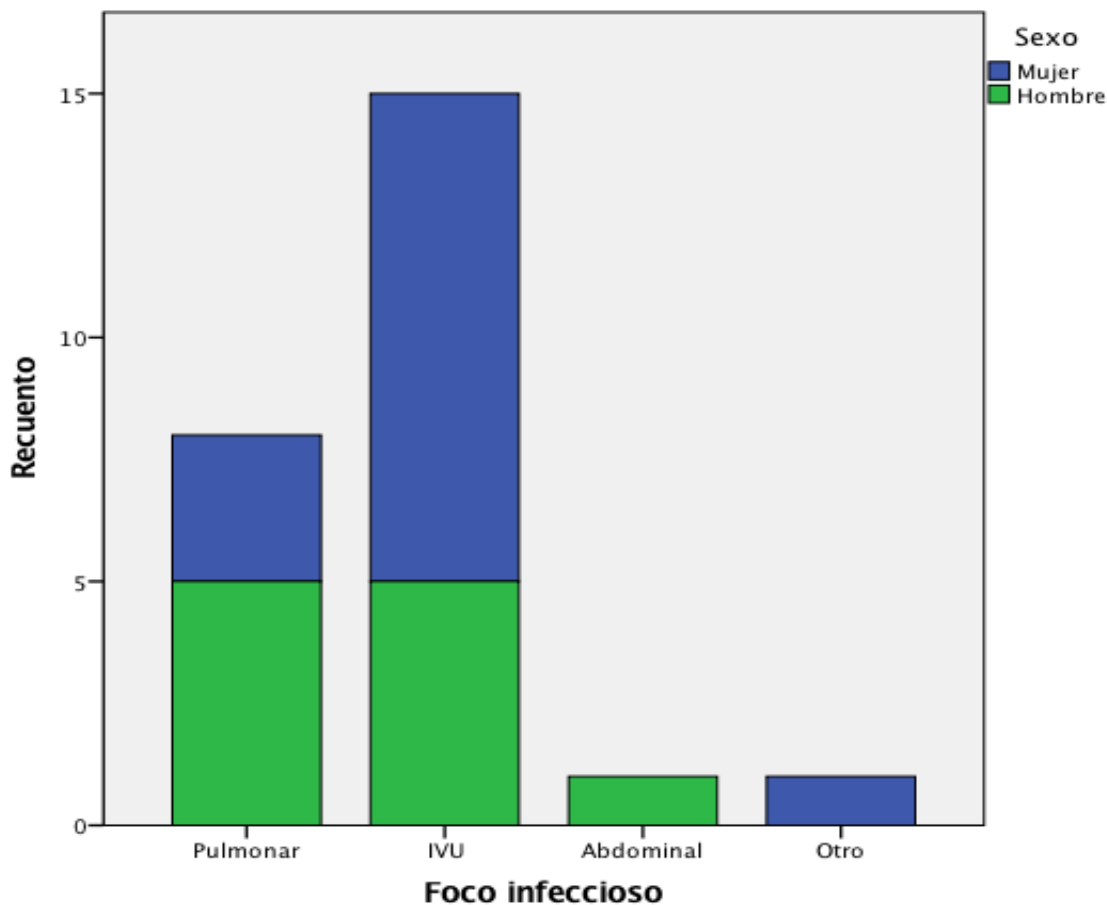


Gráfico 3. Distribución del foco Infeccioso acorde al sexo.

Se encontró la presencia de al menos una comorbilidad coexistente en el 92% de los pacientes, solo 8% del total no presentaba enfermedad alguna. Dentro de los resultados, se encontró que el 68% de los pacientes presentaban DM2, de los cuales el 40% pertenecían al grupo con delta menor de 6 mmHg.

El 40% (10 pacientes) de todos las pacientes presentaron HAS, predominando ésta en el grupo con delta mayor de 6 mmHg con un 28% (7 pacientes), la enfermedad renal crónica se presentó en 40% (10 pacientes) destacando una mayor prevalancia en el grupo con delta mayor de 6 mmHg con 6 pacientes (28%). **Gráfico 4.**

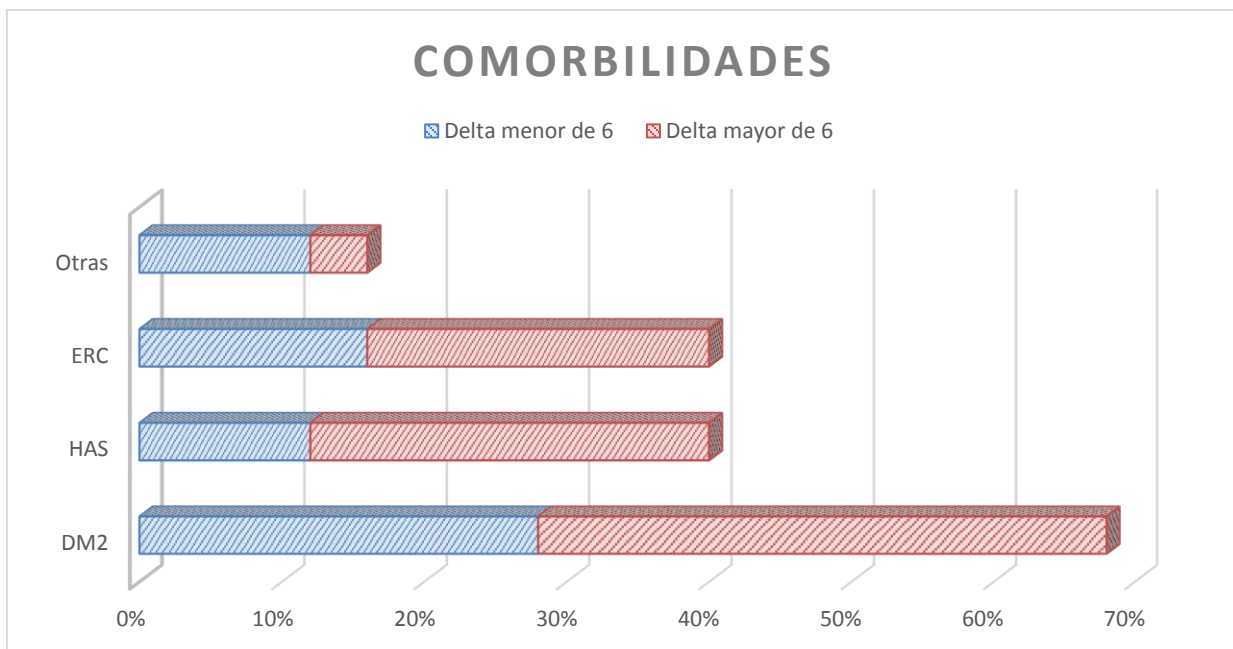


Gráfico 4. Distribución de comorbilidades por grupos.

CARACTERÍSTICAS GASOMÉTRICAS.

De acuerdo a los controles gasométricos se determinó el delta de CO₂ y se formaron 2 grupos uno con delta mayor de 6 mmHg con 14 (56%) pacientes, con una mediana al ingreso fue de 8 mmHg (RIC 7-11) y la mediana a las 24 hrs. fue de 5 mmHg (RIC 3-5). El grupo de delta menor de 6 mmHg con 11 pacientes (44%) presentó una mediana al ingreso de 3 (RIC 2-4) con una mediana a las 24 hrs. de 4 mmHg (RIC 2-5). **Gráfico. 5.**

Se midieron niveles de lactato para ambos grupos encontrándose en el grupo de delta mayor al ingreso una mediana de 1.3 mg/dl (RIC 0.9-2.9) y a las 24 hrs. una mediana de 1.1 mg/dl (RIC 0.7-1.5), en el grupo de delta menor se encontró una mediana al ingreso de 1.4 mg/dl (RIC 0.9-4.5) y a las 24 hrs una mediana de 1.9 mg/dl (RIC 1.0-2.0).

Lo mismo se realizó con la saturación venosa central de oxígeno, en el grupo de delta mayor al ingreso se encontró una mediana de 71% (RIC 60-76) y a las 24 hrs. con una mediana de 60% (RIC 56-66), en el grupo de delta menor al ingreso se encontró una mediana de 70% (RIC 70-81) y a las 24 hrs. con una mediana de 74% (RIC 71-77).

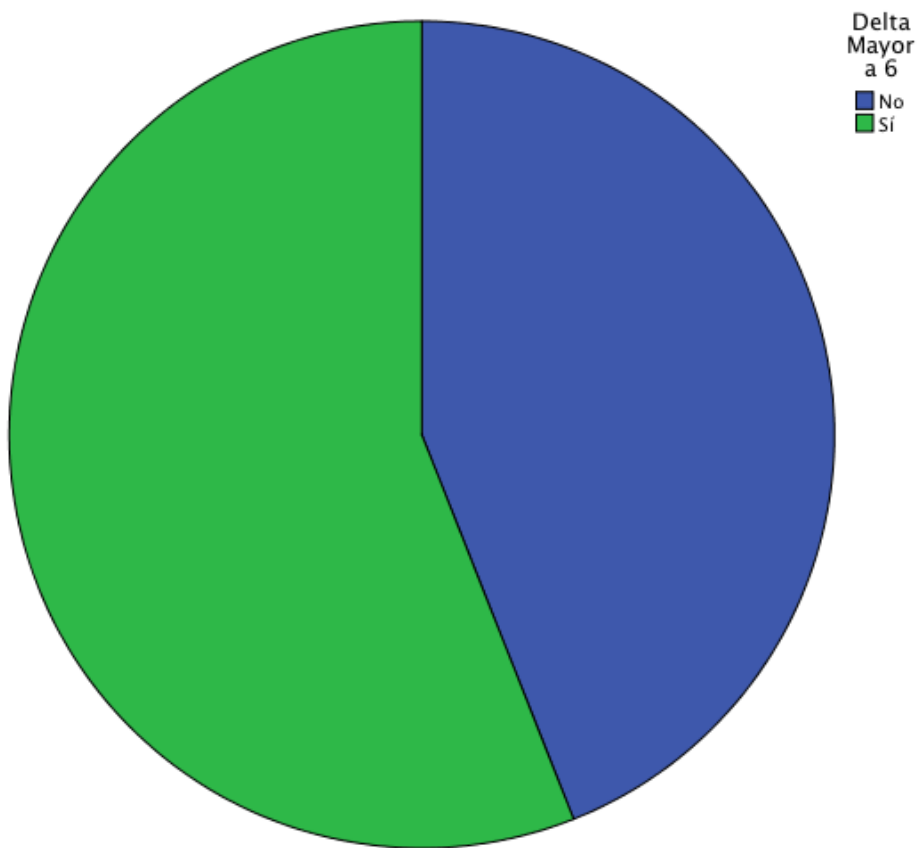


Gráfico 5. Grupos acorde al delta de CO2.

CARACTERÍSTICAS DE TERAPIA DE APOYO

Se reportaron el uso de aminos, esteroide, ventilación mecánica, hemoderivados así como el desarrollo cultivos, lesión renal aguda y escalas pronósticas (SOFA y APACHE) para el grupo de delta de CO₂ mayor y menor de 6 mmHg.

Prácticamente el 100% de los pacientes en ambos grupos requirió norepinefrina, en cinco pacientes se requirió el uso de dopamina los cuales representan en 20% del total ubicados en el grupo del delta de CO₂ mayor de 6 mmHg.

El esteroide y la ventilación mecánica predominaron en el grupo de delta de CO₂ mayor de 6 mmHg, no se encontraron diferencias significativas entre el número pacientes en ambos grupos respecto al uso de hemoderivados, cultivos positivos y presencia de lesión renal aguda. **Tabla 1.**

| | | Delta Mayor a 6 | | | |
|----------------------|----|-----------------|---------------------------|----------|---------------------------|
| | | No | | Sí | |
| | | Recuento | % del N total de subtabla | Recuento | % del N total de subtabla |
| Norepinefrina | No | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| | Sí | 11 | 44,0% | 14 | 56,0% |
| Dopamina | No | 11 | 44,0% | 9 | 36,0% |
| | Sí | 0 | 0,0% | 5 | 20,0% |
| Esteroides | No | 10 | 40,0% | 9 | 36,0% |
| | Sí | 1 | 4,0% | 5 | 20,0% |
| Ventilación mecánica | No | 5 | 20,0% | 3 | 12,0% |
| | Sí | 6 | 24,0% | 11 | 44,0% |
| Hemoderivados | No | 8 | 32,0% | 10 | 40,0% |
| | Sí | 3 | 12,0% | 4 | 16,0% |
| Cultivos | No | 4 | 16,0% | 6 | 24,0% |
| | Sí | 7 | 28,0% | 8 | 32,0% |
| Lesión renal aguda | No | 2 | 8,0% | 4 | 16,0% |
| | Sí | 9 | 36,0% | 10 | 40,0% |

Tabla 1. Distribución de la terapia de apoyo, presencia de cultivos positivos y lesión renal aguda en ambos grupos.

Se evaluaron las escalas pronósticas SOFA y APACHE encontrándose en el grupo de delta mayor una mediana para APACHE de 20 puntos (RIC 14-27) y para SOFA una mediana de 8 puntos (RIC 7-11). Para el grupo de delta menor encontramos una mediana de APACHE 12 puntos (RIC 10-17) y mediana para SOFA de 5 puntos (RIC 3-5). **Tabla 2.**

| | Delta Mayor a 6 | | | | | |
|-------------------|-----------------|--------------|--------------|---------|--------------|--------------|
| | No | | | Sí | | |
| | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 | Mediana | Percentil 25 | Percentil 75 |
| Edad | 65 | 56 | 73 | 54 | 42 | 63 |
| IMC | 24,6 | 21,3 | 30,5 | 24,8 | 20,7 | 29,3 |
| FC | 92 | 90 | 100 | 100 | 94 | 110 |
| TAM | 66 | 63 | 70 | 62 | 58 | 66 |
| Delta inicial | 3 | 2 | 4 | 8 | 7 | 11 |
| Delta 24hrs | 4 | 2 | 5 | 5 | 3 | 5 |
| Lactato inicial | 1,4 | ,9 | 4,5 | 1,3 | ,9 | 2,5 |
| Lactato a las 24h | 1,9 | 1,0 | 2,0 | 1,1 | ,7 | 1,5 |
| SVO2 Inicial | 70 | 70 | 81 | 71 | 60 | 76 |
| SVO2 24hrs | 74 | 71 | 77 | 60 | 56 | 66 |
| APACHE | 12 | 10 | 17 | 20 | 14 | 27 |
| SOFA | 5 | 3 | 5 | 8 | 7 | 11 |

Tabla 2. Medianas y rangos intercuartilares de las variables medidas.

Acorde a la evolución de los pacientes se encontró que fallecieron 12 (48%) pacientes, 10 (40%) del grupo de delta mayor y 2 (8%) del grupo de delta menor.

Grafico 6.

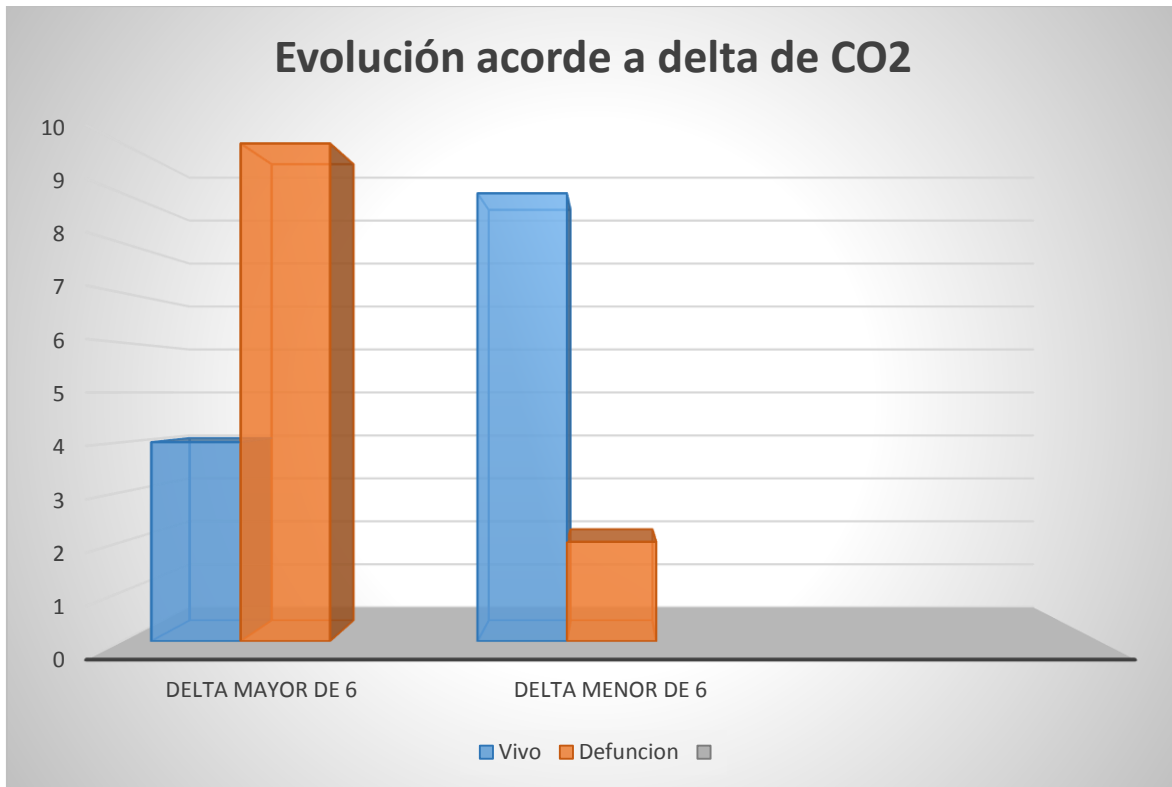


Grafico 6. Evolución por grupos según el delta de CO₂.

Se aplicó prueba de Chi cuadrado de Pearson para variables cualitativas y determinar el grado de significancia estadística de cada variable acorde a la evolución de los pacientes. **Tabla 3.**

Pruebas de Chi-cuadrado de Pearson

| <i>Variable</i> | <i>Evolución</i> | <i>Significancia Estadística.</i> |
|------------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| <i>Sexo</i> | P=0.165 | NS |
| <i>Foco Infeccioso</i> | P=0.464 | NS |
| <i>DM2</i> | P=0.471 | NS |
| <i>HAS</i> | P=0.009 | SE |
| <i>ERC</i> | P=0.072 | TSE. |
| <i>Otras Enfermedades</i> | P=0.930 | NS |
| <i>Delta DE CO2 mayor de 6mmHg</i> | P=0.008 | SE |
| <i>Lactato Mayor de 4mmol</i> | P=0.294 | NS |
| <i>SVO2 mayor de 70%</i> | P=0.007 | SE |
| <i>Norepinefrina</i> | P=... | NS |
| <i>Dopamina</i> | P=0.109 | NS |
| <i>Esteroides</i> | P=0.003 | SE |
| <i>Ventilación Mecánica</i> | P=0.001 | SE |
| <i>Hemoderivados</i> | P=0.144 | NS |
| <i>Cultivos</i> | P=0.327 | NS |
| <i>Lesión Renal Aguda</i> | P=0.294 | NS |

Tabla 3. Prueba de Chi-Cuadrada de Pearson para cada variable y su significancia estadística. NS: No significativo, SE: Significancia estadística, TSE: Tendencia a la significancia estadística. Significancia estadística $P < 0.05$.

Las variables con significancia estadística para el desenlace de la enfermedad en pacientes con choque séptico fueron la hipertensión arterial sistémica con una $p=0.009$, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos. La estimación de riesgo muestra un RR: 3.667 (IC 95% 1.0-13.1) veces la posibilidad de fallecer si se presenta esta previa al choque séptico. **Tablas 4,5.**

Tabla cruzada HAS.

| | | Evolución | | Total |
|-------|----|-----------|------|-------|
| | | Finado | Vivo | |
| HAS | No | 4 | 11 | 15 |
| | Sí | 8 | 2 | 10 |
| Total | | 12 | 13 | 25 |

Tabla 4. Evolución clínica de pacientes con HAS.

Estimación de riesgo HAS.

| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Razón de ventajas para HAS (No / Sí) | ,091 | ,013 | ,624 |
| Para cohorte Evolución = Finado | ,333 | ,136 | ,815 |
| Para cohorte Evolución = Vivo | 3,667 | 1,023 | 13,143 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Tabla 5. Estimación de riesgo pacientes que presentan HAS.

La enfermedad renal crónica fue otra comorbilidad que aunque no llegó a un valor de $p < 0.05$, pero si presentó tendencia estadísticamente significativa ($p=0.072$) entre ambos grupos, mostrando una estimación de riesgo con un RR: 2.2 (IC 95% 0.8-6.1) veces la probabilidad de fallecer si se presenta la misma. **Tablas 6,7.**

Tabla cruzada ERC.

| | | Evolución | | Total |
|-------|----|-----------|------|-------|
| | | Finado | Vivo | |
| ERC | No | 5 | 10 | 15 |
| | Sí | 7 | 3 | 10 |
| Total | | 12 | 13 | 25 |

Tabla 6. Evolución de los pacientes con ERC.

Estimación de riesgo ERC.

| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|--------------------------------------|-------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Razón de ventajas para ERC (No / Sí) | ,214 | ,038 | 1,205 |
| Para cohorte Evolución = Finado | ,476 | ,209 | 1,084 |
| Para cohorte Evolución = Vivo | 2,222 | ,808 | 6,114 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Tabla 7. Estimación de riesgo para pacientes con ERC.

En cuanto a los parámetros de perfusión tisular la saturación venosa central de oxígeno mayor a 70% mostró significancia estadística ($p=0.007$) entre ambos grupos, comportándose como un factor de riesgo con un RR: 2.97 (IC 95% 1.3-6.5) veces de fallecer si esta se encontraba por debajo de 70% y como factor protector si se encontraba arriba de la cifra ya mencionada con RR: 0.17 (IC 95% 0.28-1.1).

Tabla 8,9. Grafico 7.

Tabla cruzada SVO2.

| | | Evolución | | Total |
|------------------|----|-----------|------|-------|
| | | Finado | Vivo | |
| SVO2 mayor a 70% | No | 7 | 1 | 8 |
| | Sí | 5 | 12 | 17 |
| Total | | 12 | 13 | 25 |

Tabla 8. Evolución de los pacientes con SVO₂ mayor de 70%.

Estimación de riesgo SVO2.

| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|---|--------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Razón de ventajas para SVO2 mayor a 70% (No / Sí) | 16,800 | 1,617 | 174,519 |
| Para cohorte Evolución = Finado | 2,975 | 1,362 | 6,500 |
| Para cohorte Evolución = Vivo | ,177 | ,028 | 1,136 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Tabla 9. Estimación de riesgo para pacientes con SVO2 mayor de 70%.

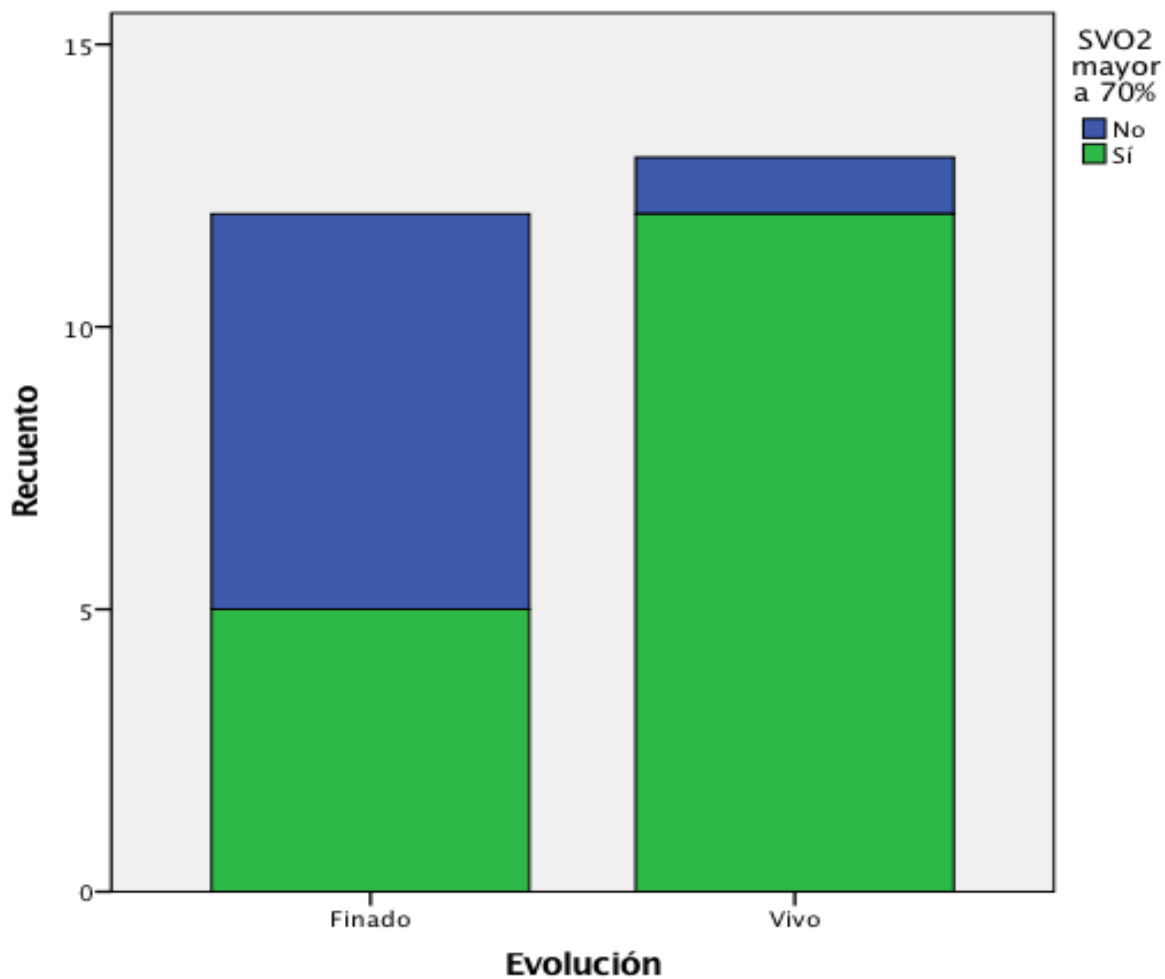


Grafico 7. Distribución de pacientes con SVO₂ mayor de 70%, acorde a evolución clínica. Se observan saturaciones menores de 70% en la mayor parte de pacientes finados.

El delta de CO₂ mayor de 6mmHg fue otra variables que mostró significancia estadística (p= 0.008) entre ambos grupos con respecto a la supervivencia, se encontró una estimación de riesgo con un RR: 2.86 (IC 95% 1.9-6.8) veces con diferencia de CO₂ mayor de 6mmHg para los pacientes finados. **Tabla 10,11. Grafico 8.**

Tabla cruzada Delta de CO₂.

| | Evolución | | |
|--------------------|-----------|------|----|
| | Finado | Vivo | |
| Delta Mayor a 6 No | 2 | 9 | 11 |
| Sí | 10 | 4 | 14 |
| Total | 12 | 13 | 25 |

Tabla 10. Evolución de los pacientes con delta mayor de 6 mmHg.

Estimación de riesgo para delta de CO₂ mayor de 6mmHg

| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|--|-------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Razón de ventajas para Delta Mayor a 6 (No / Sí) | ,089 | ,013 | ,607 |
| Para cohorte Evolución = Finado | ,255 | ,070 | ,931 |
| Para cohorte Evolución = Vivo | 2,864 | 1,195 | 6,861 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Tabla 11. Estimación de riesgo en pacientes con delta de CO₂ mayor de 6 mmHg.

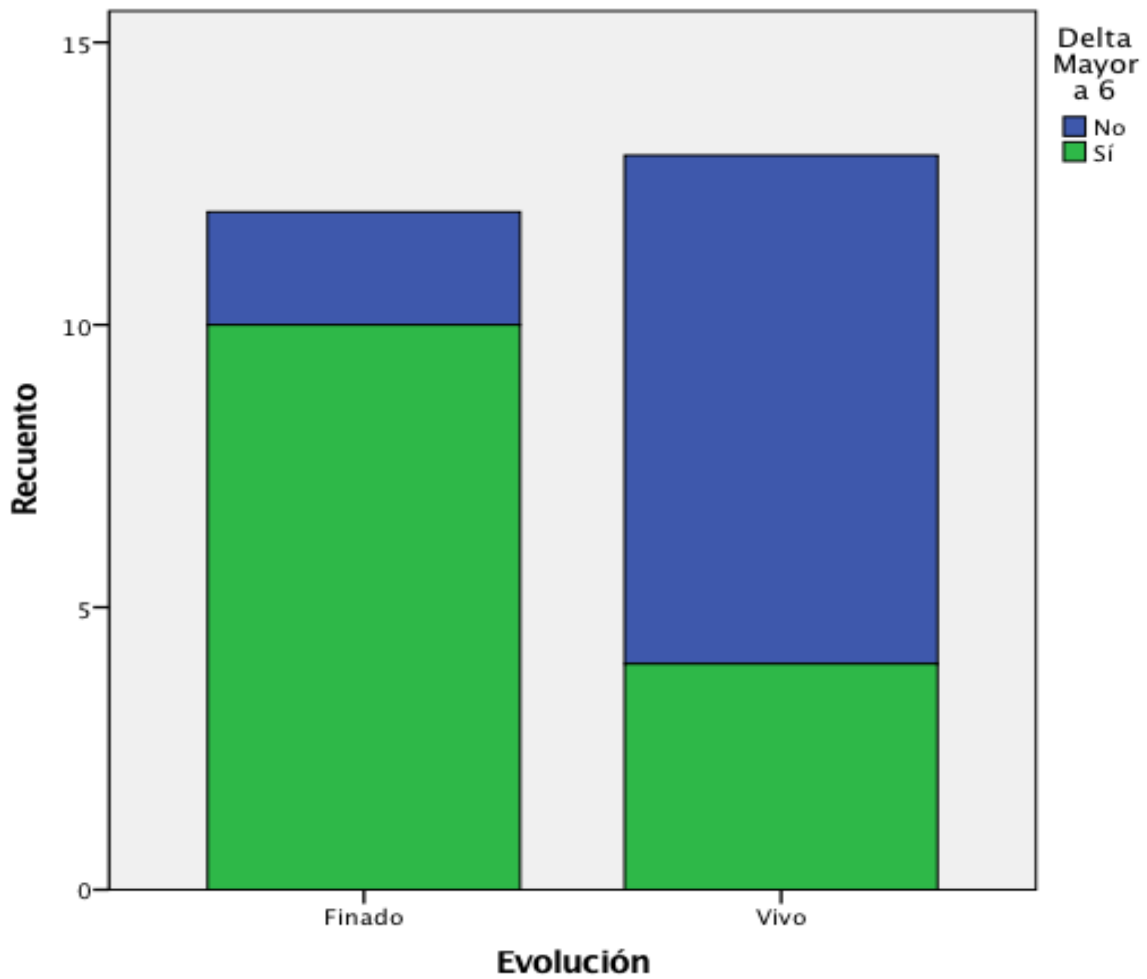


Grafico 8. Distribución de pacientes con delta de CO₂ mayor de 6mmHg, acorde a evolución clínica. Se observan diferencias mayores de 6mmHg en la mayor parte de pacientes finados.

No se mostró significancia estadística para los niveles de lactato mayores de 4mmol y la evolución clínica del paciente. **Grafico 9.** En cuanto a la terapia adyuvante al tratamiento no se encontraron diferencias significativas respecto al uso de vasopresor y administración de hemoderivados. Asimismo no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron cultivos positivos y los que no así como los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda.

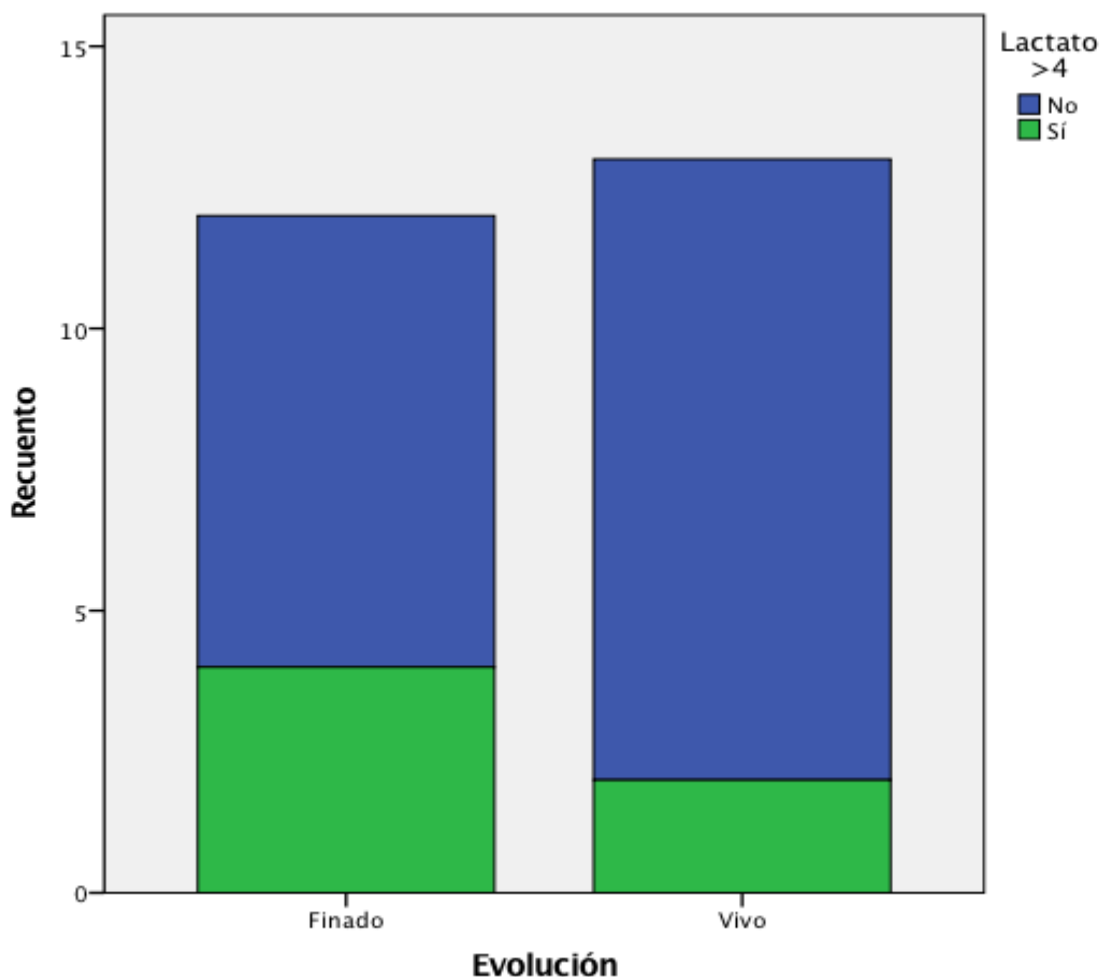


Grafico 9. Distribución de pacientes con lactato mayor de 4mmol y evolución clínica. Se observa una pequeña diferencia entre pacientes finados con respecto a vivos la cual no resulto con significancia estadística.

La terapia adyuvante que mostró diferencias con respecto al desenlace clínico de los pacientes fue el uso de esteroide encontrándose un valor de $p=0.003$ con un RR: 0.31 (IC 95% 0.16-0.6) comportándose como factor protector en quienes no se uso el mismo ya que prácticamente en ningún paciente que sobrevivo al choque séptico fue usado el esteroide. La ventilación mecánica también mostro significancia estadística en ambos grupos ($P=0.001$) con un riesgo estimado, RR: 3.4 (IC 95% 1.6-7.1) veces para los pacientes que requirieron la misma. **Tabla 12,13.**

Estimación de riesgo uso de esteroide.

| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|---------------------------------|-------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Para cohorte Evolución = Finado | ,316 | ,163 | ,612 |
| N de casos válidos | 25 | | |

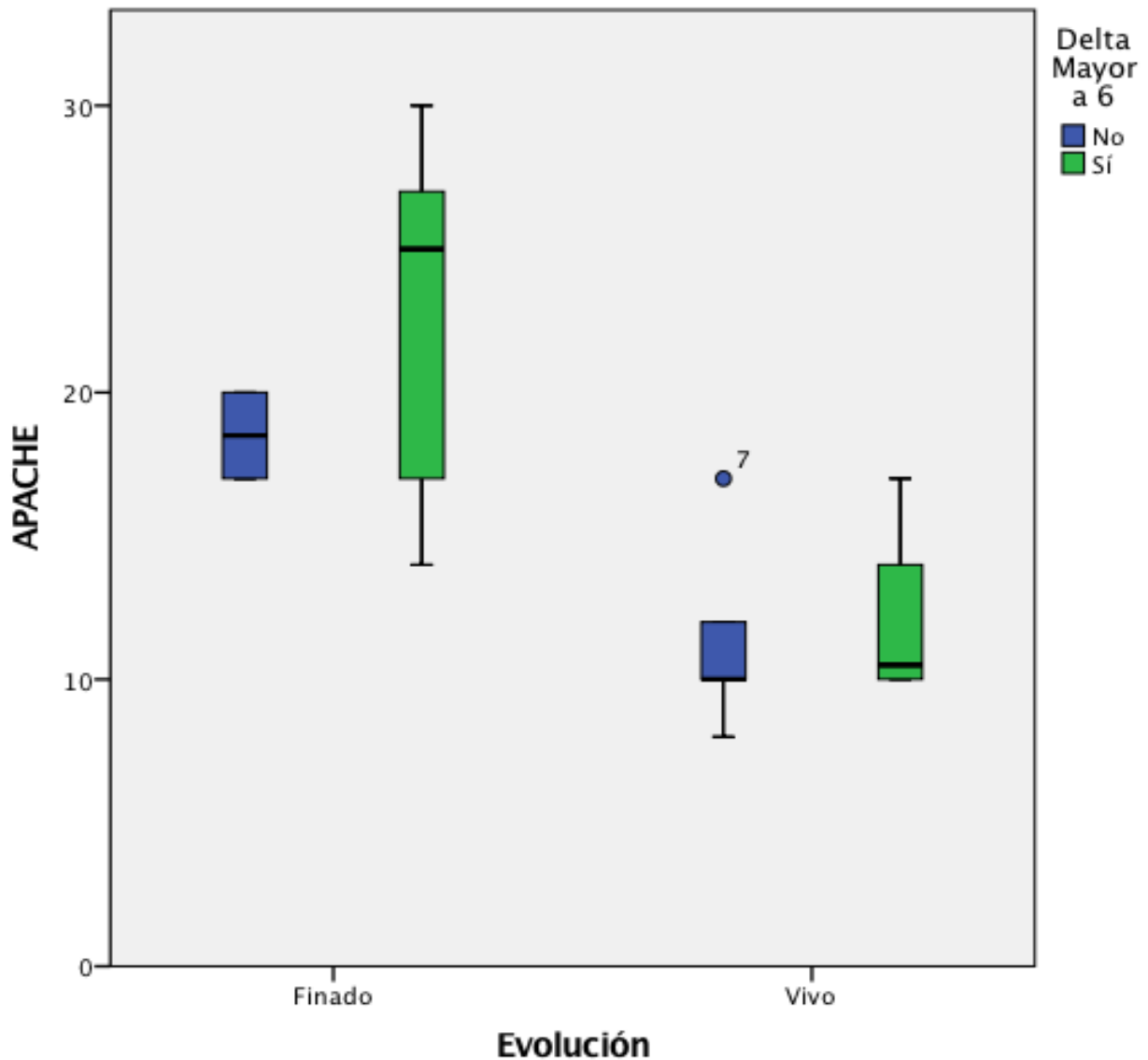
Tabla 12. Estimación de riesgo relativo para uso de esteroide.

Estimación de riesgo requerimiento de ventilación mecánica.

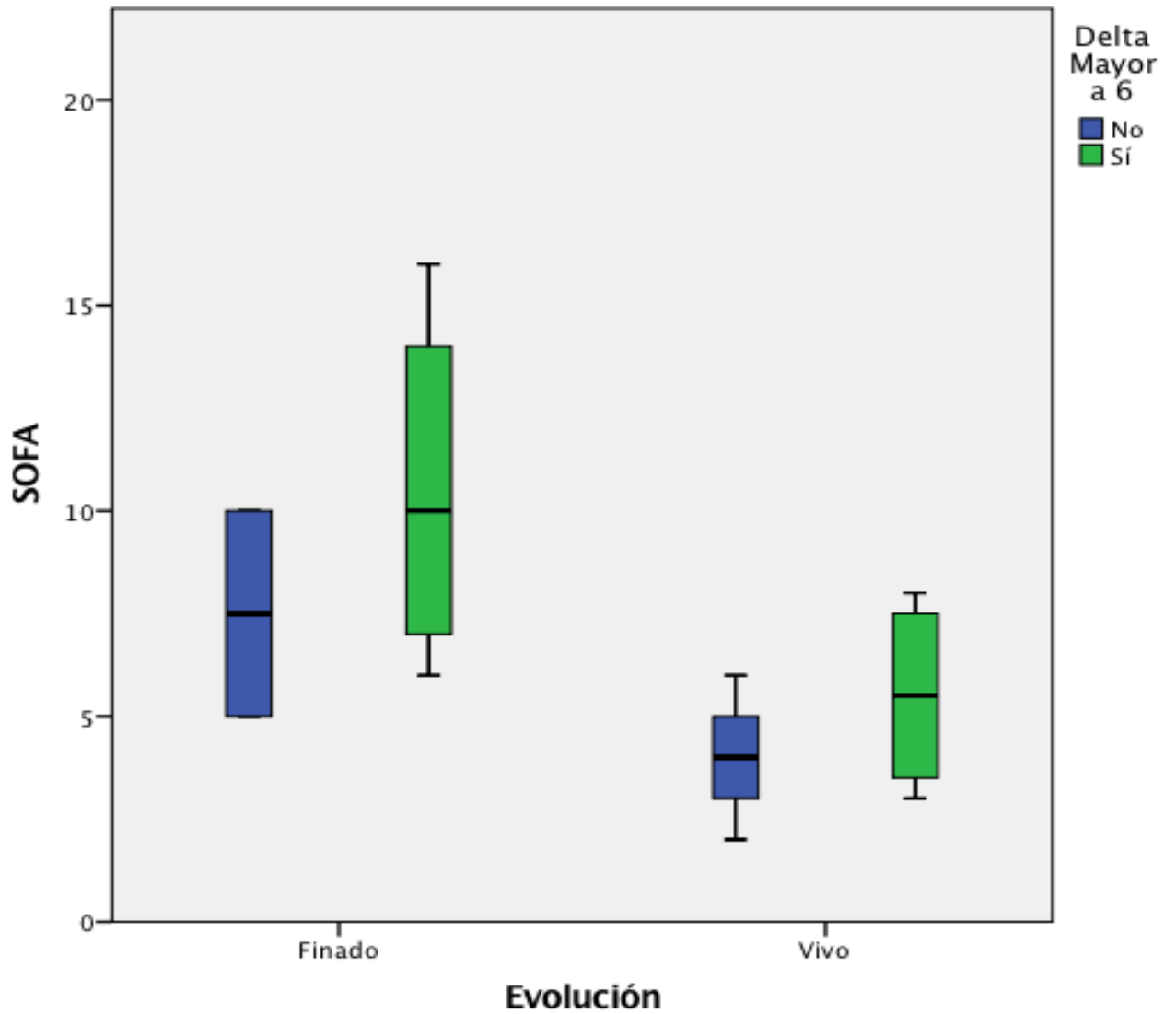
| | Valor | Intervalo de confianza de 95 % | |
|-------------------------------|-------|--------------------------------|----------|
| | | Inferior | Superior |
| Para cohorte Evolución = Vivo | 3,400 | 1,628 | 7,101 |
| N de casos válidos | 25 | | |

Tabla 13. Estimación de riesgo relativo para requerimiento de ventilación mecánica

Con respecto a las escalas pronósticas APACHE y SOFA se mostró significancia estadística para ambas con una $p= 0.003$ y $p= 0.001$ respectivamente, con respecto al delta del CO_2 , presentándose una mayor mortalidad en pacientes con delta mayor de 6 mmHg correlacionándose con estas escalas. **Gráfica 10, 11.**



Gráfica 10. Distribución de los valores de la escala de APACHE II con relación a la evolución clínica del paciente y la diferencia arterio-venosa de CO_2 . Se muestra una clara tendencia que a valores mayores de APACHE II, se presenta una mayor mortalidad en pacientes con diferencia arterio-venosa de CO_2 mayor de 6 mmHg.



Grafica 11. Distribución de los valores de la escala de SOFA con relación a la evolución clínica del paciente y la diferencia arterio-venosa de CO₂. Se muestra una clara tendencia que a valores mayores de SOFA, se presenta una mayor mortalidad en pacientes con diferencia arterio-venosa de CO₂ mayor de 6 mmHg.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos de esta tesis, se observó que la edad promedio de nuestros pacientes fue de 59 años (rango intercuartilar: RIC 48.5-66.5), similar a la reportada en estudios previos. Con predominio en mujeres (56% de los casos), encontrándose en otros estudios el predominio en hombres ²⁸.

Con respecto a las comorbilidades, se mostró un predominio con respecto al índice de masa corporal un predominio de pacientes con peso normal y sobrepeso (48% y 24% respectivamente) con esta variable no valorada en estudios previos en el país; 92% de todos la pacientes valorados presentaba alguna comorbilidad siendo la Diabetes Mellitus tipo 2 la más frecuente en ambos grupos lo cual es algo esperado, ya que ésta y sus complicaciones secundarias son la primera causa de mortalidad en nuestro país en el grupo de edad entre 45-65 años²⁹; sin diferencia estadísticamente significativa para ambos grupos.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) fue la segunda comorbilidad más importante en cuanto a frecuencia con un 40% de todos los casos, al realizar pruebas de significancia estadística esta fue una comorbilidad que fue estadísticamente significativa con un RR: 3.667 (IC 95% 1.0-13.1) $p=0.009$, entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron; esto significa que un paciente que presenta choque séptico y presenta esta comorbilidad previamente, tiene un 260% mas probabilidades de fallecer que alguien que no la presenta, esto puede estar relacionado a las metas de reanimación en sepsis, que fija una PAM mayor a 65 mmHg la cual puede ser insuficiente a nivel tisular ya que las PAM previas en estos pacientes pueden haber sido muchos mas elevadas que las fijada por guías internacionales y por lo tanto insuficientes.

La enfermedad renal crónica es una comorbilidad con una frecuencia del 40% entre todos los pacientes, predominando la misma en pacientes con delta de CO₂ alto, al realizar pruebas estadísticas se encontró una tendencia a la significancia estadística entre ambos grupos, con un valor de $p=0.072$, RR: 2.2 (IC 95% 0.8-6.1),

lo cual significa que una persona con ERC que presenta choque séptico presenta 120% mas probabilidades de fallecer que una que no presenta dicha comorbilidad; esto debe corroborarse en otros estudios ya que por número limitado de pacientes, no se logro un valor de $p < 0.05$.

El foco infeccioso más común fue la infección de vías urinarias, al separar en dos grupos respecto al delta de CO_2 , se presentaron el mismo número de casos de IVU y neumonía en el grupo con delta mayor de 6 mmHg, con respecto a un mayor número de casos de IVU en grupo de delta menor, lo cual en bibliografía nacional tiende a ser muy parecido⁶.

En cuanto a las variables gasométricas que se relacionan a la perfusión tisular, no se encontró significancia estadística con respecto a los niveles de lactato mayores de 4 mmol y su correlación con la mortalidad, como ya se ha demostrado en literatura nacional, lo cual puede ser debido al tamaño de la muestra. Sin embargo, hubo un mayor número de pacientes que fallecieron con respecto al grupo de los sobrevivientes que tuvo mayores cifras de lactato sin significancia estadística, por lo que debe extenderse el tamaño de la muestra³⁰.

La saturación venosa central de CO_2 fue una variable que mostró significancia estadística con un RR: 2.97 (IC 95% 1.3-6.5) $p=0.007$, lo cual significa que entre ambos grupos de pacientes que fallecieron presentaban cifras menores de 70%, aumentado así el riesgo de fallecer un 197% con respecto de quienes mantenían cifras de saturación ya mencionadas.

La diferencia arterio-venosa de CO_2 mayor de 6 mmHg fue otra variable que mostró significancia estadística con respecto a la mortalidad que fue el principal objetivo de este estudio; se encontró una estimación de riesgo RR: 2.86 (IC 95% 1.9-6.8) $p=0.008$, lo cual se relaciona con un riesgo de mortalidad aumentado en 186 veces para los pacientes que muestran un delta de CO_2 mayor de 6mmHg a las 24 horas, lo cual se ha comprobado en la literatura nacional en los 2 estudios previamente realizados en áreas críticas^{6, 28}.

Con respecto a la terapia de apoyo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para mortalidad en cuanto al uso de vasopresor, administración de hemoderivados, presencia de cultivos positivos y desarrollo de lesión renal aguda, aunque en estudios previos se ha demostrado que el desarrollo de la misma aumenta la mortalidad hasta en un 70%³¹. En el presente estudio no se realizó estadificación del grado de lesión renal para determinar su asociación con mortalidad, sin embargo podría ser determinado en futuros estudios.

Las escalas pronósticas SOFA y APACHE II son escalas ya validadas para determinar mortalidad en múltiples estudios. En éste caso se correlacionaron las mismas escalas pronósticas con la diferencia arterio-venosa de CO₂ y la mortalidad, encontrándose diferencias estadísticamente significativas con valores de $p=0.001$ y $p=0.003$ respectivamente, encontrándose que valores elevados de estas escalas se asociaron a valores elevados del delta de CO₂ mayores a 6 mmHg, lo cual hace a esta variable adecuada para ser asociada a mortalidad una vez que supera el punto de corte de 6 mmHg.

Finalmente, en el presente estudio se evidenció una alta mortalidad: 12 pacientes finados (48%), de los cuales 10 pacientes (40%) pertenecían al grupo de delta mayor y 2 pacientes (8%) al grupo de delta menor, con una mayor tendencia al grupo de delta mayor de 6 mmHg probablemente asociado a un gran número de comorbilidades presentes en más del 90% de los pacientes, las cuales aunque no fue evaluado objetivamente, en su mayoría no se encuentran controlados ni en seguimiento médico. Cabe señalar que muchos pacientes que ingresaron, cuentan con criterios de admisión en terapia intensiva dada su gravedad, sin embargo el número de camas y resto de infraestructura resultan insuficientes, por lo que a través de este estudio, se persigue utilizar otras herramientas que permitan una mejor reanimación del paciente séptico, con la subsecuente disminución de mortalidad; una adecuada reanimación, se puede valorar a través de determinaciones seriadas de diferencia arterio-venosa de CO₂, lo que podría ser objeto de otro estudio.

CONCLUSIONES

El choque séptico continua siendo una enfermedad que genera altos gastos económicos para unidades del sector público y privado, aunado a la alta mortalidad asociado, pese a que el manejo se lleve a cabo en una unidad de terapia intensiva.

Un destacado porcentaje de la población estudiada presentó múltiples comorbilidades asociadas que predisponen al mal pronóstico, ya que en la mayoría de las ocasiones no se encontraban previamente diagnosticadas y/o no llevaban un adecuado tratamiento y control médico.

Dentro las comorbilidades evaluadas, se encontró significancia estadística con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica, representando factores de riesgo para mortalidad en choque séptico.

La diferencia arterio-venosa de CO_2 es un adecuado marcador de mortalidad temprana al ingreso y a las 24 horas en pacientes con choque séptico, que puede ayudar a guiar las metas de reanimación hídrica, y por ende a disminuir la mortalidad por choque séptico.

Las escalas pronosticas SOFA y APACHE mostraron significancia estadística en cuanto a los valores de diferencia arterio-venosa de CO_2 mayor de 6 mmHg y la mortalidad asociada, por lo que la determinación de esta diferencia en todos los pacientes con choque séptico se comporta como una adecuada herramienta pronostica, siendo de gran importancia para los pacientes afectados por choque séptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, et al: GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:380–382.
3. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374.
4. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257–1262.
- 5.-López Pérez HR, Sandoval Almengor J, Salinas Martínez C, Poblano Morales M, Sánchez Castrillo C, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J Delta arterial-venoso de la presión de CO₂ (Δ PCO₂) como indicador de reanimación y mortalidad en cuidados postquirúrgicos cardiovasculares. *Revista de la asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva* Vol. XXIV, Núm. 1 / Ene.-Mar. 2010 pp 13-17.
- 6.- Hernández Luna A, López Pérez HR, Etulain González JE, Olvera Guzmán J, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Revista de la asociación Mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*. Vol. XXV, Núm. 2 / Abr.-Jun. 2011 pp 66-70.
- 7.- Gomez H, Rugeles M, Jaimes F. , Características inmunológicas claves en la fisiopatología de la sepsis. Elsevier; *Infectio*. 2015;19(1):40-46.

- 8.- Cinel I, Dellinger RP. Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:345.
- 9.- Ortiz L., Garnacho J. Conocimientos actuales en la fisiopatología de la sepsis . *Med Intensiva*. 2005;29(3):135-4.
- 10.-Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4:444.
- 11.- McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Brookes ZL. ROCK induced inflammation of the microcirculation during endotoxemia mediated by nitric oxide synthase. *Microvasc Res* 2011; 81:281.
- 12.- Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Vanhaeverbeek M, Vincent JL. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med* 2003; 29:1052.
- 13.- Harrois A, Huet O, Duranteau J. Alterations of mitochondrial function in sepsis and critical illness. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:143.
- 14.- Haden DW, Suliman HB, Carraway MS, et al. Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during *Staphylococcus aureus* sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:768.
- 15.- Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287:1716.
- 16.- Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:509.
- 17.- Schefold JC, Hasper D, Reinke P, et al. Consider delayed immunosuppression into the concept of sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36:3118.

18.- Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; 362:1799.

19.- De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98.

20.- Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003; 101:3765.

20.- De Backer D, Donadello K, Favory R. Link between coagulation abnormalities and microcirculatory dysfunction in critically ill patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:150.

21.- Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, et al. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001; 15:1.

22.- Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008075.

23.- Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009; 37:S331.

24.- Rosengarten B, Hecht M, Auch D, et al. Microcirculatory dysfunction in the brain precedes changes in evoked potentials in endotoxin-induced sepsis syndrome in rats. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:140.

25.- Deith EA et al. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216: 117-34.

26.- Jardines Abdo A, Toledo Castaño F. Alteraciones de la oxigenación en la sepsis severa. *MEDISAN* 2001;5(1):58-6.

27.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.

28.-Ocelotl P, Valle R, De Jesus B, et al. Delta de CO2 como factor de riesgo de muerte en choque séptico. Rev. Asoc. Mex. Med. Crit. Ter. Intensiva; Vol. 30, Num. 1, 04/2016.

29.-Instituto nacional de estadística y geografía, mortalidad, México 2015. www.inegi.org.mx.

30.-Jasso C, Gonzalez V, Bello A, et al. Niveles de lactato como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(3):316-2.

31.-Palevsky P, Liu K, Brophy P, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 Clinical practice guidelines for acute kidney injury. Am J Kidney Dis. 2013; 61(5): 649-672.