



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P

**INDICE VO<sub>2</sub>MAX/LVIS COMO PRONÓSTICO EN  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA CRITICA**

PRESENTA

**DR. HUMBERTO ALFONSO CASTILLEJOS SUASTEGUI**

TUTOR

**DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA**



**MÉXICO D.F.**

**JULIO DEL 2017**



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.

---

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO  
Profesor Titular Del Curso de Medicina Critica  
The American British Cowdray Medical Center

---

DRA. JANNET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ  
Profesor Titular Del Curso de Medicina Critica  
The American British Cowdray Medical Center

---

DR. GILBERTO CAMAERNA ALEJO  
Profesor Adjunto Del Curso de Medicina Critica  
The American British Cowdray Medical Center

---

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA  
Medico Adscrito al área de Medicina Critica  
The American British Cowdray Medical Center

### **AGRADECIMIENTOS.**

A mis padres que a lo largo de casi quince años me han apoyado de forma incondicional durante mi formación como medico. A mis hermanas que me han dado aliento para continuar. A todas las instituciones que han sido parte de mi formación, se que sin todo lo bueno y lo malo no tendría la experiencia profesional que tengo ahora. En especial gracias a esta institución, Centro Medico ABC que me ha dado múltiples satisfacciones a nivel personal y profesional, a todos los médicos que conforman la unidad de cuidados intensivos.

Gracias por todo.

## ÍNDICE

1. RESÚMEN .....	5
2. ANTECEDENTES .....	6
3. JUSTIFICACIÓN .....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....	12
6. OBJETIVOS .....	12
7. HIPÓTESIS .....	13
8. PACIENTES Y MÉTODOS .....	13
9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	18
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	19
11. ASPECTOS ETICOS .....	19
12. RECURSOS PARA EL ESTUDIO Y FACTIBILIDAD .....	20
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	20
14. RESULTADOS .....	21
15. DISCUSIÓN .....	28
16. CONCLUSIONES .....	30
17. REFERENCIAS .....	31
18. ANEXOS .....	34

## 1. RESUMEN.

### ANTECEDENTES.

El consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) refleja la función cardiopulmonar, microvascular y mitocondrial. El cual se compromete en situaciones de estrés hemodinámico. La VO<sub>2</sub>Max (consumo máximo de oxígeno) traduce la reserva cardiopulmonar, habitualmente empleada en cardiología, neumología y medicina del deporte como valor pronóstico. Se ha documentado que una VO<sub>2</sub>max >26 ml/kg/min está relacionado a mayor sobrevida en pacientes con sepsis. Por otro lado el uso de vasopresores es piedra angular en pacientes con choque séptico, el uso de un puntaje que integre las dosis de los diferentes vasopresores empleados y determine el pronóstico en estos pacientes no ha sido explorado, dicho puntaje conocido como LVIS (Levosimendan Vasopresors Inotropics Score) ha sido validado en población pediátrica posterior a cirugía cardíaca y en la actualidad de busca establecer su rol en pacientes adultos en choque de múltiples causas.

### OBJETIVOS.

Determinar la utilidad del índice VO<sub>2</sub>max/LVIS como pronóstico en pacientes con choque séptico de cualquier etiología. Establecer la utilidad de LVIS como pronóstico en pacientes adultos con choque séptico. Determinar el valor pronóstico de la suma ponderada de VO<sub>2</sub>Max/LVIS como pronóstico en pacientes con choque séptico.

### PACIENTES Y METODOS.

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, prolectivo y retrolectivo. Las variables categóricas fueron representadas como frecuencias absolutas, relativas y probabilidades de riesgo con intervalos de confianza del 95%. Las pruebas de hipótesis para variables lineales fueron analizadas con T de Student y Chi cuadrada para las variables categóricas. Los puntajes de LVIS y VO<sub>2</sub>Max y sus combinaciones a las 24 horas fueron incluidas en la construcción de modelos de regresión logística binaria con la variable mortalidad como variable dependiente. La fuerza de asociación expresada mediante Riesgo relativo (RR) o Hazard Ratios (HR) para los modelos de sobrevida e intervalos de confianza del 95% en ambos casos. Las variables lineales (SAPS III) fueron incluidas en modelos de regresión lineal multivariada y regresión de Cox para análisis de sobrevida. La paquetería estadística que se utilizó fue STATASE 11.0.

### RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 77 pacientes, se observó una mortalidad de 31.2%(n=24), y 41 pacientes (53.23%) presentaron lesión renal aguda. La puntuación media LVIS fue de 24.84, la media del cociente VO<sub>2</sub>Max/LVIS fue de 2.80, finalmente la media de la suma ponderada LVIS + VO<sub>2</sub>Max 62.3 (DE +/- 21.6). La sensibilidad y especificidad para VO<sub>2</sub>Max24h / LVIS para sobrevida a un punto de corte de 1.2 fue de 83% y 55%, respectivamente con un ABC de 0.85, con HR de 1.2 (IC95%0.65-2.3, p=0.5). La capacidad predictiva de mortalidad de LVIS, VO<sub>2</sub>Max y combinación de ambas variables. Las áreas bajo la curva de LVIS y VO<sub>2</sub>Max fueron: 0.79 (IC95% 0.68 - 0.90) vs. 0.82 (IC95% 0.71-0.92), p=0.7. El puntaje compuesto con ABC = 0.89 (p<0.001) comparado contra sus componentes originales. El análisis bivariado encontró que los puntos de corte identificados se asocian a mayor mortalidad para LVIS >= 21.3 RR = 2.09 (IC95% 1.15 – 3.7, p=0.03), LVIS+VO<sub>2</sub>Max >= 65 puntos, RR=3.98 (IC 95% 1.8 – 8.7, p<0.001) y para VO<sub>2</sub>max24 hr > 24.8 RR = 0.22 (IC95% 0.11 – 0.45, p<0.001). El tiempo total de exposición con una mediana de sobrevida de 27 días (RIQ 7 - 32) con un tiempo total de exposición de 790 días

### CONCLUSIONES.

[Hier eingeben]

El puntaje VO<sub>2</sub>Max/LVIS no es útil como predictor de mortalidad. los puntajes LVIS y la suma ponderada de vo<sub>2</sub>max y LVIS si logran predecir mortalidad. se requieren de más estudios para validar ambos puntajes en pacientes con choque séptico.

## 2. ANTECEDENTES.

### 2.1 Oxígeno y su transporte.

Los procesos bioquímicos llevados a cabo en las mitocondrias de las células de los mamíferos requieren de oxígeno para ser eficientes.

El objetivo es la producción de moléculas de fosforo de alta energía (ATP) para llevar a cabo todos los procesos celulares.<sup>1</sup>

El oxígeno se transporta desde el medio ambiente a través de los pulmones, realizándose intercambio gaseoso en los acinos pulmonares (unidad funcional pulmonar) compuesta por un alveolo y un capilar.<sup>2</sup>

El oxígeno prácticamente no es soluble en plasma (<2%) requiriendo un transportador. La hemoglobina es el principal transportador de oxígeno, normalmente tiene la capacidad de cuatro moléculas de oxígeno. Un gramo de hemoglobina es capaz de transportar hasta 1.34ml de oxígeno sin embargo esto puede variar dependiendo de cambios conformacionales de la hemoglobina. A la relación entre la cantidad de hemoglobina oxigenada y la hemoglobina total se conoce como saturación de hemoglobina y se expresa en porcentaje.<sup>3</sup>

La cantidad de oxígeno que se puede encontrar tanto en sangre venosa como en sangre arterial puede determinarse si se conoce la cantidad de hemoglobina, la saturación de oxígeno (SvO<sub>2</sub> o SaO<sub>2</sub>) y la presión parcial de oxígeno (PvO<sub>2</sub> o PaO<sub>2</sub>), denominándose contenidos de oxígeno (o volumen %).<sup>3</sup>

Contenido arterial de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>)= Hb x SaO<sub>2</sub> x 1.34ml x 10 + 0.003 x PO<sub>2</sub>.

### 2.2 Consumo y disponibilidad de oxígeno.

El transporte de oxígeno depende no solamente de la unión a la hemoglobina, está en función del flujo sanguíneo a través de los pulmones y a nivel sistémico, así como por el consumo de este en los tejidos y la demanda energética. <sup>4</sup>

El gasto cardiaco (GC), la cantidad de sangre que expulsa en corazón en un minuto, determina la disponibilidad de oxígeno y es el producto del contenido de oxígeno en sangre y el gasto cardiaco.

Disponibilidad de oxígeno (DO<sub>2</sub>) = CaO<sub>2</sub> x GC.

El valor normal de la DO<sub>2</sub> corregido a la superficie corporal (DO<sub>2</sub> indexado o DO<sub>2</sub>i) es de 500-600ml/min/m<sup>2</sup>. <sup>5</sup>

Una vez en los capilares el oxígeno se disocia de la hemoglobina en función de condiciones específicas: pH, temperatura, niveles intraeritrocitarios de 2-3 difosfoglicerato, que harán a la hemoglobina más o menos afín al oxígeno (desplazamiento a la izquierda o la derecha respectivamente en la curva de disociación de la Hb). La posición en la curva de disociación de la Hb puede determinarse mediante la p<sub>50</sub>. <sup>6</sup>

El oxígeno llega a los tejidos mediante difusión, ya que los tejidos no son capaces de almacenarlo, la velocidad con que el oxígeno deja los capilar y pasa a los tejidos se conoce como consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>). En la práctica clínica el VO<sub>2</sub> describe el volumen (en ml) de oxígeno que difunde de los capilares a los tejidos por minuto. Los determinantes de la VO<sub>2</sub> derivan la fórmula de Fick modificada:

VO<sub>2</sub>= GC x (CaO<sub>2</sub> –CvO<sub>2</sub>).

[Hier eingeben]

El valor normal corregido a la superficie corporal es de 120-160ml/min/m<sup>2</sup>.

La relación entre VO<sub>2</sub> y la DO<sub>2</sub> se conoce como extracción de oxígeno (O<sub>2</sub> ER) y refleja la eficiencia en el transporte de oxígeno.

$$(O_2 ER) = VO_2/DO_2$$

El valor normal va de 22-30%.<sup>7</sup>

### 2.3 VO<sub>2</sub> medido y la fórmula de Fick.

Determinar el Vo<sub>2</sub> a partir del despeje de la fórmula de Fick puede llevar a errores, ya que la diferencia veno-arterial de O<sub>2</sub> y la determinación del gasto cardiaco por cualquier método (termodilución, etc), ya que el consumo de oxígeno de los propios pulmones no se toma en cuenta además de la falta de acoplamiento matemático.

Sin embargo, la determinación del VO<sub>2</sub> por un método tradicional (mascarilla de Douglas) también es problemático en el escenario del paciente críticamente enfermo (uso de ventilación mecánica, PEEP, FiO<sub>2</sub> >50%).<sup>8-9</sup>

### 2.4 Relación DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub> en estrés.

En una persona sana, el gasto energético determina el consumo de oxígeno el cual se mantendrá siempre suplementado por una serie de mecanismos compensatorios (incremento en el gasto cardiaco, reclutamiento capilar, redirección de flujo sanguíneo y cambio en la afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub>), haciendo que la relación DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub> sea independiente.<sup>9</sup>

En la década de los ochenta Shoemaker y colaboradores observaron que en estado de choque séptico, el consumo disminuye en tejidos periféricos, y además parece observarse una dependencia entre consumo y el aporte conduciendo a hipoxia. Este trabajo sentó las bases para recomendar el incremento del gasto cardiaco en aquellos pacientes con estado de choque séptico.<sup>10-11</sup>

Al punto en que el consumo de oxígeno se vuelve dependiente de la disponibilidad de oxígeno se conoce como DO<sub>2</sub> crítico, haciendo que la relación VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> se presente como una curva bifásica en la cual un segmento sea independiente y otro dependiente, aunque muchos estudios han intentado determinar cuál es el DO<sub>2</sub> crítico, hoy se reconoce que este puede variar con cada paciente.<sup>12</sup>

Aunque en los últimos años se ha cuestionado la existencia de la dependencia de VO<sub>2</sub>-DO<sub>2</sub>, ya que en otros estudios no se ha observado, además que la falta de correspondencia matemática entre los términos (ya que ambos comparten componentes) conllevarían a errores en primera instancia.<sup>9-14</sup>

### 2.5 Consumo máximo de oxígeno: Definición, medición, y valores.

En 1923 Hill y Lupton definieron al consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>Max), como aquel alcanzando durante una intensidad tal de ejercicio, en la cual un incremento en el esfuerzo no puede elevarla aún más. En concreto es la máxima cantidad de oxígeno que se puede consumir en un tiempo determinado y es una medida de la capacidad cardiorrespiratoria.<sup>15</sup>

Hasta el momento se acepta que el VO<sub>2</sub> Max se determina en aquel punto en el cual el VO<sub>2</sub> alcanza la asíntota. Este fenómeno de *plateau* ha sido discutido en los últimos años, sin embargo, se tiene evidencia experimental en mamíferos.

Se sabe que el VO<sub>2</sub> Max, es directamente dependiente al aporte oxígeno. El aporte de oxígeno a su vez tiene las siguientes determinantes.

[Hier eingeben]



- Oxigenación: En esta influye la presión parcial de oxígeno (la cual por si misma no incrementa de forma sustancial la VO<sub>2</sub> Max pero si es capaz de limitarlo), el transporte de O<sub>2</sub> (niveles de hemoglobina).
- Función cardiovascular. El gasto cardiaco determina el flujo de sangre a través de los pulmones y en la circulación sistémica. Sin embargo, aunque el volumen sistólico puede incrementar hasta un límite, la frecuencia cardiaca incrementa de forma lineal hasta alcanzar el VO<sub>2</sub> Max.
- La extracción de oxígeno: Esta no está limitada por la actividad mitocondrial. Aun no se conoce por que no existe extracción completa del oxígeno arterial. Se ha propuesto un límite en la conductancia de O<sub>2</sub> desde la Hb hasta la mitocondria, así como heterogeneidad en la perfusión con respecto a las demandas locales de O<sub>2</sub>.<sup>16-17</sup>

La determinación de la VO<sub>2</sub> Max puede hacerse a partir de la medición directa, para la cual se requiere un inspirómetro cerrado, registrándose en todo momento el intercambio gaseoso (O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>) mientras se realiza un protocolo de ejercicio. El equipo es costoso, requiere de estricta supervisión médica y equipo adecuado. De forma rutinaria no puede llevarse a cabo, por lo que existen ecuaciones que permiten la estimación del VO<sub>2</sub>.

VO<sub>2</sub> = Ve (Ventilación minuto) x (Fio<sub>2</sub> (Fracción inspirada de O<sub>2</sub>) – FeO<sub>2</sub> (Fracción espirada de O<sub>2</sub>)).  
8

El resultado se expresa en la clínica habitualmente en ml/kg/min.

La descripción de cada una de las modalidades esta fuera del espectro de la revisión actual, sin embargo se hace mención de las siguientes, las cuales pueden ser máximas o submaximas dependiendo si alcanzan o no el 85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad (Frecuencia cardiaca máxima= 220-edad).

- Pruebas de campo: habitualmente se solicita correr 2.4 Km en 12 minutos o una prueba de caminata de 6 minutos. Estas pruebas no pueden controlarse del todo (pueden ser máximas o submaximas). Se documentan frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial (PA).
- Pruebas de ciclo-ergómetro: Habitualmente se usa el protocolo de Astrand-Rhyning, toma 6 minutos, se estima que el 50% de la VO<sub>2</sub>max se alcanza a una FC de 128 y 138, mujeres y hombres respectivamente. Se fija los pedales a 50 RPM (revolución por minuto) y se alcanza FC de 125 a 170 lpm y la FC se mide al minuto 5 o 6 del ejercicio la VO<sub>2</sub> se deriva de promediar 2 frecuencias cardiacas ajustada a un factor de corrección en base a la edad otros protocolos como YMCA se han aprobado.
- Pruebas de banda sin fin: Existen múltiples protocolos (Bruce, Sheffield, Cornell, etc.) el objetivo es alcanzar 70 – 85% de la frecuencia cardiaca máxima para la edad, se prefieren pruebas con etapas de duren al menos 3 minutos para mantener una FC estable.
- Prueba de escalones: se ha estandarizado con una altura de escalones 33cm y 40 cm (mujeres y hombres respectivamente) a una cadencia de 22.5 escalones/minuto. Se estima que estas pruebas requieren Vo<sub>2</sub> de 25.8 -29.5 ml/kg/min. Se mide la frecuencia cardiaca y deduce la Vo<sub>2</sub>Max en base a un nomograma.<sup>18</sup>

La ACSM (American College of Sports Medicine) ha publicado las siguientes fórmulas para estimar la VO<sub>2</sub>Max:

- Vo<sub>2</sub> Max (caminata 6-minutos) = [0.02 x distancia] – [0.191 x edad] – [0.07 x peso (Kg)] + [0.09 x altura (cm)] + [0.26 x RPP (x10-3)] + 2.45.
- Vo<sub>2</sub>Max (caminata) = 3.5 + [ 0.1 x velocidad (m/min)] + [1.8 x velocidad x inclinación (%)]. La velocidad más certera es 1.9- 3.7 mph.
- Vo<sub>2</sub>Max (correr)= 3.5 + 0.2 x velocidad + 0.9 x velocidad x inclinación (velocidad más certera >5 millas por hora (MPH)).

[Hier eingeben]

- $VO_2\text{Max (Escalones)} = 3.5 + 0.2 \times \text{velocidad (escalones/minuto)} + 1.33 \times (1.8 \times \text{altura de escalón en metros} \times \text{velocidad})$  (velocidad más certera 12-30 escalones/min).
- $VO_2\text{Max (Ergometría piernas)} = 3.5 + 3.5 + 1.8 \times \text{trabajo medido (kg.m/min)} / \text{masa corporal}$  (trabajo más certero 300-1200 kg.m/min).
- $VO_2\text{Max (Ergometría brazos)} = 3.5 + 3 \times \text{trabajo medido (kg.m/min)} / \text{masa corporal}$  (trabajo más certero 150-750 kg.m/min).<sup>19</sup>

Aunque las ecuaciones han sido empleadas en la clínica los últimos 12 años, la correlación entre los resultados espirométricos versus los calculados han sido cuestionados. Koutlianos y colaboradores demostraron que la ecuación de la ACSM para prueba de banda sin fin usando protocolo de Bruce no puede predecir de forma certera la  $VO_2\text{max}$  en atletas de 18-37 años. Lo que cuestiona en si la utilidad de las demás formulas.<sup>20</sup>

También la heterogeneidad de los datos obtenidos entre sujetos de diferente sexo ha sido expuesta con el uso de las ecuaciones comentadas como lo demostraron de Souza-Silva-Claudio y colaboradores.<sup>21</sup>

## 2.6 $VO_2/DO_2$ en Sepsis.

Actualmente se define a la sepsis como un estado de falla orgánica secundario a un proceso infeccioso, el choque séptico es un espectro de la enfermedad.<sup>22</sup>

Los síndromes sépticos tienen una incidencia global de 437/100,000 personas/año y representan el 5.2% de los costos hospitalarios en Estados Unidos.<sup>23</sup>

Múltiples trabajos de los años ochenta han valorado el transporte de oxígeno en estado séptico. Hasta el momento se sabe que estos pacientes no sufren de una alteración propia en el transporte de oxígeno o en el consumo de oxígeno si no principalmente en la extracción, por alteraciones a nivel microvascular y con daño subsecuente a nivel mitocondrial.<sup>24</sup>

De los trabajos clásicos de Shoemaker y Guyton, se sabe que en modelos de estrés hemodinámico (sepsis por ejemplo) la  $VO_2$  y  $DO_2$  mantienen una relación independiente hasta cierto punto, llamado  $DO_2$  crítico. Sin embargo, hay dudas sobre la existencia de tal fenómeno.

Vincent y colaboradores sugieren que existe una relación de dependencia entre  $VO_2$  y  $DO_2$  solamente en aquellos estados de estrés circulatorio grave. Las alteraciones regionales a nivel de la microvasculatura explican estas observaciones, así como el uso del oxígeno a nivel celular. Se debe entender sus limitaciones, pero aún es un parámetro útil.<sup>25</sup>

En conclusión, en el estado séptico existe alteraciones en la microvasculatura (sitio donde se lleva a cabo la difusión de oxígeno) que derivan en pobre extracción de oxígeno a pesar de mantenerse una  $DO_2$  adecuada. En sepsis existe la posibilidad de que la relación  $VO_2/DO_2$  sea dependiente, y por ende el consumo de oxígeno refleje el estado hemodinámico general de los pacientes y hasta cierto punto la actividad metabólica (función mitocondrial).

## 2.7 Consumo máximo de oxígeno ( $VO_2\text{max}$ ) en sepsis.

En general el  $VO_2\text{max}$  se ha empleado como un marcador de la función cardiorrespiratoria en medicina del deporte, cardiología y neumología. Es un factor pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca, ya que la mortalidad por año incrementa con un  $VO_2\text{max} < 10\text{ml/kg/min}$  y se considera como un punto de corte para incluir a pacientes con terapia farmacológica optima en lista de trasplante cardiaco.<sup>26</sup>

Idealmente la monitorización del paciente séptico debería incluir no solo el estado hemodinámico, si no también la actividad metabólica y por ende el funcionamiento mitocondrial. Harms y

[Hier eingeben]

colaboradores publicaron en el 2016 una técnica para monitoreo cutáneo de la función mitocondrial a través de una técnica llamada fluorescencia retardada dependiente de oxígeno la protoporfirina IX. Aunque con buena correlación. Esta técnica aun es experimental. Por lo que se requieren otras formas de inferir la función mitocondrial.<sup>27</sup>

Las publicaciones sobre el uso de VO<sub>2</sub>max se han limitado a medicina del deporte y cardioneumología. Buscando integrar el monitoreo hemodinámico y el grado de función metabólica, Pedraza y Monares condujeron un estudio para determinar el valor pronóstico de la VO<sub>2</sub> Max en pacientes con choque séptico. Documentando que para aquellos pacientes con VO<sub>2</sub> Max >26ml/kg/min la mortalidad es menor.<sup>28</sup>

El estudio considero las limitaciones clínicas de la medición en tiempo de real de VO<sub>2</sub> por espirometría, se decidió emplear la estimación del VO<sub>2</sub> en base al índice de frecuencia cardiaca máxima/ frecuencia cardiaca basal multiplicada por un factor de corrección 15ml/kg/min, publicado por Uth y colaboradores.<sup>29</sup>

La fórmula ya comentada no está exenta de limitantes y ha sido evaluada en poblaciones entrenadas, se han encontrado variaciones en grupos etarios la correlación ha sido dispersa dependiendo del protocolo de esfuerzo con el que se haya comparado. Sin embargo se ha considerado que la fórmula es útil en predecir el VO<sub>2</sub>max.<sup>30-31</sup>

## 2.8 Tratamiento y pronóstico en sepsis.

Singer y colaboradores implican la presencia de daño orgánico para la existencia de diagnóstico de sepsis. Por ende, el SOFA (Secuential Organ Failure Assessment) con un puntaje mayor a 2 no solo define la presencia de sepsis si no también se relaciona a un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria.<sup>32-33</sup>

Por otro lado, la escala APACHE II se ha probado en el tiempo, con adecuada correlación en la mortalidad, con OR de 1.11 por cada punto (IC 95% 1.10-1.12) (p=<0.0001).<sup>34</sup>

El tratamiento general de la sepsis no se revisara aqui sin embargo según la publicación mas reciente del Surviving Sepsis Campaign del 2016 sugiere:

- Iniciar tratamiento antibiótico según el probable foco infeccioso del que se tenga sospecha, en la primera hora, idealmente tomando cultivos, así como control del foco infeccioso (quirúrgico en caso necesario), guiar terapia con marcadores (PCT, PCR parámetros clínicos) y desescalar en caso necesario.
- Dar reto de volumen en caso necesario, y mantener adecuada volemia.
- Uso de soporte vasopresor, considerando a la NE (norepinefrina) como primer vasopresor, y adicionar vasopresina en caso necesario. Limitando uso de dopamina y dobutamina a poblaciones selectas así como el uso esteroides.
- Terapias de soporte como remplazo renal continuo, ventilación mecánica, transfusión de hemoderivados.<sup>35</sup>

Sin duda junto con la antibioticoterapia, el uso de vasopresores es piedra angular del manejo del paciente séptico. Actualmente se aboga por el uso temprano de estos fármacos asociándose a menor mortalidad.<sup>36</sup>

Múltiples sociedades han concluido que el fármaco de primera elección es la norepinefrina, el uso de vasopresina se ha reconocido como benéfico, y la combinación de ambos ha dado resultados inconstantes. En un metaanálisis reciente, no solo se confirma lo anterior si no que también se abre la puerta a considerar el uso de inodilatadores asociados, de los cuales el levosimendan se ha relacionado a menor mortalidad. La plausibilidad biológica de lo anterior estriba en la compleja

interacción a nivel de la microvasculatura, lugar donde se realiza transporte de oxígeno, pudiendo mejorar el VO<sub>2</sub> regional y la mejoría clínica de los pacientes.<sup>37</sup>

El uso de vasopresores e inotrópicos incluyendo la dosis empleada puede ser de utilidad para predecir la morbilidad en estados de estrés hemodinámico, como lo publicaron Davidson y colaboradores, empleando el puntaje de vasoactivos e inotrópicos (VIS) en población pediátrica posterior a cirugía cardíaca, observándose mayor tiempo de estancia, ventilación mecánica y presencia de falla renal con VIS >15 a las 48 hrs.<sup>38</sup>

Más tarde Favia y colaboradores sugirieron agregar levosimendan al VIS considerando el impacto de dicho inodilatador en la población postoperada de cirugía cardiovascular teniendo como fórmula final:

$LVIS = \text{Dopamina (mcg/kg/min)} + \text{Dobutamina (mcg/kg/min)} + 100 \times \text{epinefrina (mcg/kg/min)} + 10 \times \text{milrinona (mcg/kg/min)} + 10,000 + \text{vasopresina (U/l/kg/min)} + 100 \times \text{norepinefrina (mcg/kg/min)} + 50 \times \text{levosimendan (mcg/kg/min)}.$ <sup>39</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN.

La sepsis es un problema de salud a nivel mundial, en un estudio publicado en el 2015 estima que la incidencia en Estados Unidos, Europa y Australia es de 288/100,000 habitantes por año. La mortalidad en países de primer mundo es de 15-30% y en países de bajos ingresos puede llegar a ser de 50%, en México se ubica en el 30.5%.<sup>40-42</sup>

Tiene gran impacto en la economía, ya que solamente Estados Unidos representó costos por 20 billones de dólares en el 2011.<sup>43</sup>

Por lo anterior la sepsis es una de las principales causas de ingreso a terapia intensiva, y debido a la relevancia dentro de la evolución de múltiples patologías (quirúrgicas, cáncer, cardiovasculares etc). Es necesario encontrar nuevas herramientas que permitan lograr monitoreo integral de los pacientes y determinar el pronóstico de los enfermos día a día así como valorar la eficacia de las intervenciones realizadas.

Dentro del monitoreo de los pacientes actualmente se dispone de la valoración hemodinámica con sistemas integrados (EV-1000, Vigilance II etc.), ecocardiografía, calorimetría indirecta (con sus limitaciones), análisis de intercambio gaseoso (gasometría arterial y venosa, gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> y relación gradiente veno-arterial CO<sub>2</sub> y contenidos arteriovenosos de O<sub>2</sub>) así como seguimiento de lactato sérico. Sin embargo, estos sistemas no están siempre disponibles, no siempre reflejan en tiempo real los sucesos hemodinámicos.

No existe el monitoreo hemodinámico perfecto, y la valoración pronóstica demanda el uso de al menos dos escalas (SOFA, APACHE II, SAPS III). Sin embargo, aunque la mortalidad es un dato duro, el tiempo de estancia, la morbilidad y la persistencia de uso de vasopresores también son cosas a valorar en los pacientes con sepsis.

El VO<sub>2</sub> es un parámetro que integra la función metabólica (función celular y mitocondrial), la función respiratoria y el estado hemodinámico del enfermo, su determinación implica el uso de equipo especial (cabinas metabólicas o mascarilla de Douglas), y condiciones respiratorias específicas (FiO<sub>2</sub> <60%, PEEP bajo), o determinar el gasto cardíaco y obtener el consumo de oxígeno con fórmula de Fick modificada (con sus limitantes matemáticas). El VO<sub>2</sub> Max podría valorar la relación entre el soporte hemodinámico proporcionado (vasopresores), la función cardiovascular y el metabolismo aerobio.

La determinación de VO<sub>2</sub> Max <26ml/kg/min se asocia a mayor mortalidad, sin embargo valora de forma global la función cardiorrespiratoria, es posible mejorar su rendimiento diagnóstico si se agrega la integración del soporte hemodinámico farmacológico proporcionado con el puntaje de

[Hier eingeben]

vasopresores modificado o LVIS. Lo anterior puede aportar datos que permitan mejorar el tratamiento y hacer mas certero el pronóstico de los pacientes con choque séptico.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La mortalidad del choque séptico permanece alto a pesar de los avances en el entendimiento de la fisiopatología y la terapia antibiótica así como las medidas de soporte.

Es fundamental encontrar nuevas herramientas que nos permitan monitorizar al paciente con choque séptico, y además puedan dar datos pronosticos, y adelantar esfuerzos terapeuticos. Si bien existen escalas que han probado su eficacia para predecir la mortalidad a través del tiempo en este grupo de pacientes, en las que sobre salen APACHE II, SOFA, SAPS III, no nos dan información con implementación terapéutica.

Los sistemas de monitoreo hemodinámico integrales, EV 1000®, Vigilance II®, nos pueden guiar en el tratamiento, sin embargo, dejan a un lado la interacción respiratoria y metabólica. Además, estos sistemas requieren de la instalación de catéteres especiales y la disponibilidad del equipo, no es posible llevar a todos los pacientes.

Se requieren nuevas estrategias que permitan monitorizar al paciente, sean pronosticas, nos permitan modificar la intervención realizada y sea disponible.

#### **5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

¿El índice VO<sub>2</sub>max/LVIS es pronóstico en pacientes con choque séptico?

¿Cuál es el punto de corte del índice VO<sub>2</sub>max/LVIS en pacientes con choque séptico?

¿El Índice VO<sub>2</sub>max/LVIS tiene puede predecir mortalidad en los pacientes con choque séptico?

¿El desempeño del Índice VO<sub>2</sub>max/LVIS es mejor que el VO<sub>2</sub>max para predecir mortalidad?

¿LVIS versus VIS tiene mejor desempeño para predecir mortalidad en pacientes adultos con choque séptico?

¿LVIS puede en población adulta con choque séptico predecir mortalidad?

¿LVIS puede en población adulta con choque séptico predecir falla renal?

¿LVIS puede en población adulta con choque séptico predecir días de estancia en la UCI??

¿LVIS puede en población adulta con choque séptico predecir tiempo de ventilación mecánica?

#### **6. OBJETIVOS.**

##### **6.1 Objetivo general.**

Determinar la utilidad del índice VO<sub>2</sub>max/LVIS como pronostico en pacientes con choque séptico de cualquier etiología.

##### **6.2 Objetivos particulares.**

Determinar el valor del índice VO<sub>2</sub>max/LVIS que se correlaciona con mortalidad en pacientes con choque séptico.

Determinar el valor pronóstico de LVIS en pacientes adultos con choque séptico.

Determinar el valor pronóstico de la suma ponderada de VO<sub>2</sub>Max y LVIS como pronostico en choque séptico.

[Hier eingeben]

Determinar la utilidad del índice VO<sub>2</sub>Max/LVIS como pronóstico de lesión renal aguda.

Determinar utilidad de LVIS como pronóstico para lesión renal aguda.

Determinar la utilidad de la suma ponderada de VO<sub>2</sub>Max + LVIS como pronóstico de lesión renal aguda.

## **7. HIPOTESIS GENERAL.**

El índice Vo<sub>2</sub>Max/LVIS tiene valor pronóstico para mortalidad en pacientes con choque séptico de cualquier etiología.

### **7.1 Hipótesis específicas.**

El índice Vo<sub>2</sub>Max/LVIS tiene valor pronóstico para el combinado lesión renal aguda, días de estancia en UCI y ventilación prolongada.

El índice Vo<sub>2</sub>Max/LVIS tendrá mejor desempeño para predecir mortalidad a 30 días que el VO<sub>2</sub> Max <26ml/Kg/min tomado con la fórmula de Uhl y colaboradores.

El índice Vo<sub>2</sub>Max/LVIS tendrá mejor desempeño para predecir mortalidad a 30 días que LVIS >15 a las 48hrs.

LVIS tendrá puede predecir mortalidad en pacientes adultos con choque séptico de cualquier etiología a 30 días.

La suma ponderada Vo<sub>2</sub>Max y LVIS puede predecir mortalidad en pacientes adultos con choque séptico de cualquier etiología.

## **8.PACIENTES Y METODOS.**

### **8.1 Diseño del estudio**

ESTUDIO DE COHORTE.

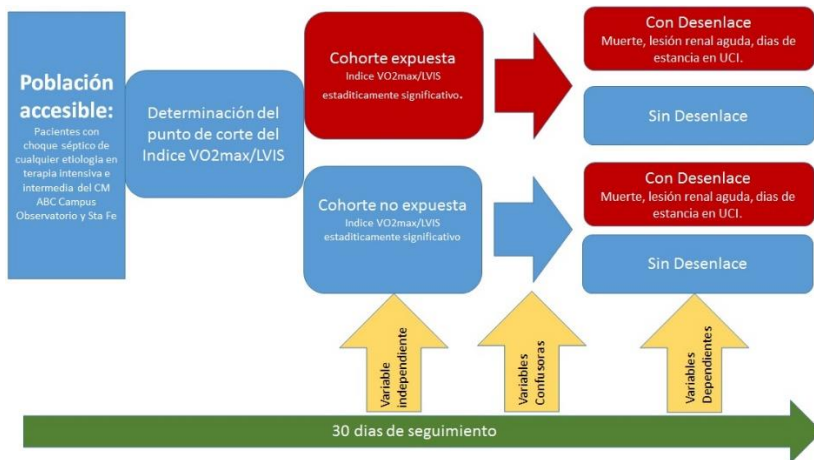
Por la maniobra del investigador: Observacional.

Por las mediciones a través del tiempo: Longitudinal.

Por la dirección de la investigación: Prospectivo.

Por la recolección de la información: retrolectivo y prolectivo.

**FIGURA 1. ESQUEMA DE DISEÑO DEL ESTUDIO.**



## 8.2 Diseño muestral.

**POBLACIÓN DIANA:** Paciente con choque séptico de cualquier etiología.

**POBLACIÓN ACCESIBLE:** Pacientes con choque séptico de cualquier etiología admitidos a la unidad de cuidados intensivos del centro médico ABC campus Observatorio y Santa Fe.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Cálculo de tamaño de muestra para regresión lineal múltiple, con un mínimo de  $n=58$  para un poder meta de 0.9 y una  $p<0.05$ .

## 8.3. Criterio de selección de los participantes.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Sexo masculino y femenino.

Adultos >18 años.

Choque séptico de cualquier etiología.

Datos completos para el análisis de las variables.

Ingresados en la unidad de terapia intensiva e intermedia del centro médico ABC Campus Observatorio y Santa Fe.

### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Pacientes que provengan de otras instituciones con el diagnóstico de choque séptico.

Portador de marcapasos.

Fibrilación auricular u otra alteración del ritmo conocidos previo al ingreso del paciente.

Antecedente de disautonomía previo al ingreso.

Uso de antiarrítmicos previos al ingreso.

### CRITERIOS DE ELMINACIÓN.

[Hier eingeben]

No contar con datos suficientes para el análisis.

Desarrollo de trastornos del ritmo durante las primas 48 de su ingreso.

### 8.5 Variables del estudio.

Tabla 1. Variables consideradas en el estudio.					
VARIABLE	PAPEL DENTRO DEL ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Frecuencia cardiaca máxima para la edad</b>	Independiente	Umbral del número de contracciones del corazón en un minuto en relación a edad	220-edad	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto (LPM)
<b>Frecuencia cardiaca a las 24 hrs</b>	Independiente	Número de contracciones cardiacas en un minuto a las 24 hrs.	Número de latidos cardiacos por minuto a las 24 hrs de haber ingresado a la terapia intensiva.	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto (LPM)
<b>Consumo máximo de oxígeno (VO2Max)</b>	Dependiente	Volumen máximo de oxígeno consumido por los tejidos.	Valor estimado en base la fórmula $15 \times$ (Frecuencia cardiaca máxima estimada para edad / frecuencia cardiaca)	Cuantitativa continua	ml/kg/min
<b>Choque séptico</b>	Dependientes	Estado de hipoperfusión caracterizado por hipotensión persistente que tiene como origen un proceso infeccioso que no responde a la expansión de volumen intravascular y requiere vasopresores	Uso de vasopresores documentado en el expediente	Cualitativa nominal	Si:1 No:0
<b>Estancia hospitalaria</b>	Dependiente	Tiempo de que transcurre entre el ingreso a unidad hospitalaria y su egreso.	Tiempo desde el ingreso al hospital, maniobra aplicada y egreso. Asentado en e expediente.	Cuantitativa discreta	Días de estancia.
<b>SOFA (Secuencial Organ Failure Assessment)</b>	Dependiente	Puntuación, su nombre deriva del ingles "Sequential Organ Failure Assesment"	Se realiza la sumatoria en base los ítems establecidos, de variables clínicas y fisiológicas,	Cuantitativa discreta	Puntaje

[Hier eingeben]



		Monitoriza el estado durante su estancia de un paciente.	Clasificándose mortalidad de <3% 0-6 = <10%, 7-9=15-20%, 10-14=>40%, >15= >80%.		
<b>SAPS III (Simplified Acute Physiologic Score)</b>	Dependiente	Puntuación su nombre deriva del ingles "Simplified Acute Physiologic Score III" Predice mortalidad al ingreso.	Sumatoria de las variables fisiológicas y clínicas en base a la hoja de cálculo pre establecida. En base al puntaje 0-20= <10% 30-50% =>20% 60- 80= 70%, 100 o mayor = >90%	Cuantitativa discreta	Puntaje
<b>LVIS (Levosimendan Vassopresor Inotropic Score)</b>	Dependiente	Puntuación cuyo acrónimo hace referencia a "Levosimendan Vasopresor Intropic Score"	Puntuación calculada en base a a siguiente formula: Dopamina (mcg/kg/min) + Dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x epinefrina (mcg/kg/min) + 10 x milrinona (mcg(kg/min) + 10,000 x vasopresina (UI/kg/min) + 100 x norepinefrina (mcg/kg/min) + 50 x levosimendan (mcg/kg/min)	Cuantitativa discreta	Puntaje
<b>VIS (Vassopresor Inotropic Score)</b>	Dependiente	Puntuación cuyo acrónimo hace referencia a "Levosimendan Vasopresor Intropic Score"	Puntuación calculada en base a siguiente formula: Dopamina (mcg/kg/min) + Dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x epinefrina (mcg/kg/min) + 10 x milrinona (mcg(kg/min) + 10,000 x vasopresina (UI/kg/min) + 100 x norepinefrina (mcg/kg/min)	Cuantitativa discreta	Puntaje
<b>VO2Max/ELVIS</b>	Dependiente	Relación entre el consumo máximo de oxígeno y el índice de vasopresores e inotrópicos mas levosimendan.	VO2Max determinada por la formula ya mencionada dividida entre el índice de vaspresores e inotropicos mas levosimendan. Cuyo puntaje se	Cuantitativa discreta	Puntaje.

[Hier eingeben]

			mantiene adimensional.		
<b>Creatinina Ingreso</b>	Independiente	Subproducto del metabolismo de la creatina, es empleada para estimar la tasa de filtración glomerular. Considerandose normal hasta 1mg/dL.	Cuantificación de creatinina a su ingreso.	Cuantitativa continua	Valor numérico en mg/dL
<b>Tasa de Filtrado Glomerular (TFG)</b>	Independiente	Fueza física neta que produce el transporte de agua y solutos a través de la membrana glomerular. El valor normal es 90 +/- ml/min.	Cálculo de la TFG mediante una fórmula validada (MDRD, CKD-EPI).	Cuantitativa continua	Valor número en ml/min.
<b>Saturación Venosa Central (SvcO2) 24hrs</b>	Independiente	Medida de la relación entre el consumo de oxígeno y el suministro de oxígeno. El valor normal es de 70%.	Medición de la SvcO2 a las 24 hrs de ingreso.	Cuantitativa continua	Porcentaje.
<b>Lesión renal aguda</b>	Independiente	Disminución abrupta de la función renal con incremento de la creatinina con o sin disminución de los volúmenes urinarios.	Elevación de creatinina 0.3 mg/dL sobre a basal en un periodo de 48 hrs.	Cualitativa nominal	1:Si 0: No
<b>Hemodialisis</b>		Terapia de sustitución renal, la cual se lleva a cabo a través de la colocación de catéter o realización de una fístula arterio-venosa.	Requerimiento de hemodialisis cualquiera de sus modalidades, intermitente o lenta continua.	Cualitativa nominal	Si:1 No:0
<b>Lactato al Ingreso.</b>		Base débil formada del ácido láctico, el cual se obtiene del metabolismo del piruvato como vías metabólicas anaeróbicas. Se mide su leve isómero. Los	Medición de lactato al ingreso a terapia intensiva.	Cuantitativa continua	Valor numérico en mmol/L

[Hier eingeben]

	valores habituales son:1-2mmol/L			
<b>Procalcitonina Ingreso</b>	Proteína de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina. Generalmente es liberada como respuesta a infección bacteriana. Se considera normal <0.05ng/ml	Medición de procalcitonina al ingreso a terapia intensiva	Cuantitativa continua	Valor numérico en ng/mL
<b>Procalcitonina 24 hrs</b>	Proteína de 116 aminoácidos precursor de la calcitonina. Generalmente es liberada como respuesta a infección bacteriana. Se considera normal <0.05ng/ml	Medición de procalcitonina a las 24 hrs de ingreso a terapia intensiva	Cuantitativa continua	Valor numerico en ng/mL
<b>Balance a las 72 hrs.</b>	Resultado de los ingreso y egresos de líquidos en un paciente.	Resultado de los ingreso y egresos de líquidos en un paciente. A las 72 hrs de su ingreso a terapia intensiva	Cuantitativa continua	Valor numérico en mL.

## 9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se incluirán pacientes a través de muestro no aleatorio por casos consecutivos de sujetos que cumplen con los criterios de inclusión. Se realizará en la unidad de terapia intensiva e intermedia del centro médico ABC campus Observatorio y Santa Fe. No se realizará maniobra de intervención y recabaran únicamente los datos clínicos y paraclínicos consignados en los expedientes clínicos, tomando datos de forma retrospectiva y prospectiva.

El diagnostico de choque séptico se tomará en base al diagnóstico de ingreso a la terapia intensiva, en aquellos pacientes con requerimiento de soporte vasopresor, sin importar el foco infeccioso o el agente etiológico.

### a) Cálculo de VO2max.

En base a la fórmula de Uth y colaboradores, modificada por Pedraza y Monares, se tomara la frecuencia cardiaca máxima del paciente ( 220- Edad del paciente), se tomara como frecuencia basal la frecuencia cardiaca promedio posterior a las 24 hrs de ingreso. Se aplicará la formula

**Fórmula 1. VO2max= (15 x Frecuencia Máxima/ Frecuencia Basal).**

### b) Cálculo de LVIS.

[Hier eingeben]

Se calculara el puntaje de vasopresores e inotrópicos (y levosimendan en los casos donde se aplique) a las 24 hrs del ingreso a terapia intensiva. Los calculos a realizarse se haran en base a la fórmula propuesta por Davidson y colaboradores.

**Formula 2. LVIS= Dopamina (mcg/kg/min) + Dobutamina (mcg/kg/min) + 100 x epinefrina (mcg/kg/min) + 10 x milrinona (mcg/kg/min) + 10,000 x vasopresina (UI/kg/min) + 100 x norepinefrina (mcg/kg/min) + Levosimendan 50 x (mcg/kg/min).**

### c) Cálculo de VO2max/LVIS.

En base a los resultados de VO2max obtenidos por la fórmula 1, y la fórmula 2 a las 24 horas del ingreso a terapia intensiva.

**Formula 3. VO2 max/LVIS.**

## 10. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas que incluyeron medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuantiles (RIQ). Las variables categóricas fueron representadas como frecuencias absolutas, relativas y probabilidades de riesgo con intervalos de confianza del 95%. Las pruebas de hipótesis para variables lineales fueron analizadas con T de Student y Chi cuadrada para las variables categóricas. Los puntajes de LVIS y VO2Max y sus combinaciones a las 24 horas fueron incluidas en la construcción de modelos de regresión logística binaria con la variable mortalidad como variable dependiente. La fuerza de asociación expresada mediante Riesgo relativo (RR) o Hazard Ratios (HR) para los modelos de sobrevida e intervalos de confianza del 95% en ambos casos. Las variables lineales (SAPS III) fueron incluidas en modelos de regresión lineal multivariada y regresión de Cox para análisis de sobrevida. El rendimiento de las variables generadas y scores analizados para discriminar mortalidad fueron estudiados con el cálculo de la sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva (RVP) y negativa (RVN) y la construcción de curvas de características operativas del receptor (ROC) y las comparaciones de sus áreas bajo la curva (AUC) así como la identificación de puntos de corte con mayor rendimiento.

Las combinaciones de los puntajes utilizadas fueron:

- 1) LVIS/VO2Max
- 2) Puntaje compuesto. Suma ponderada =  $[(LVIS * 0.79) + (VO2max24h * -1.97)] + 100$

La generación la suma ponderada de LVIS y VO2Max24hr fue realizada mediante la regresión logística binaria y la multiplicación del puntaje original con su coeficiente Beta no estandarizados correspondiente con la siguiente fórmula:

**Fórmula 4.  $[(LVIS * 0.79) + (VO2max24h * -1.97)] + 100$**

Se realizó una suma aritmética de 100 de forma arbitraria para suprimir valores negativos sin alterar la magnitud ni la dirección del puntaje obtenido. Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una  $p < 0.05$ . La paquetería estadística que se utilizó fue STATASE 11.0.

## 11. ASPECTOS ÉTICOS.

Los procedimientos propuestos en la metodología de este estudio se apegaron a los lineamientos éticos contemplados para la investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki de 1964, revisadas en el año 2000 [Asamblea Medica Mundial, 2000; Ley General de Salud, 1987].

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se considera un estudio sin riesgo porque solo se efectuaron recolección de datos de los pacientes (monitorización signos vitales,

[Hier eingeben]

puntajes, documentación de dosis de fármacos). Los investigadores no hicieron ninguna maniobra experimental.

Se guardó la confidencialidad de todos los participantes.

## 12. RECURSOS PARA EL ESTUDIO, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

### *Recursos Humanos*

- Residente de terapia intensiva de tercer año.
- Médico adscrito al área de terapia intensiva centro médico ABC Campus Observatorio y Santa Fe.

### *Recursos Materiales.*

- Computadora personal de los investigadores.
- Hojas para recolección de datos.
- Impresora de los investigadores.
- Paquete estadístico STATASE 11.0

En el Centro médico ABC campus observatorio y santa Fe contamos con todos los insumos necesarios para realizar el protocolo y *NO SE REQUIERON DE NINGUNA IMPLEMENTACIÓN O INSUMO QUE NO SEA PARTE DEL ESTUDIO Y TRATAMIENTO HABITUAL DE LOS PACIENTES INGRESADOS A TERAPIA INTENSIVA.*

## 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	Marzo 2017	Marzo - Mayo 2017	Junio-Julio 2017	Julio-Septiembre 2017
Registro del protocolo.				
Actualización de la Información científica relacionada al tema.				
Inclusión de participantes.				
Análisis de la Información.				
Elaboración de la tesis.				
Difusión y envío a publicación.				

[Hier eingeben]

## 14. RESULTADOS.

### 14.1 Características generales y demográficas.

Incluimos un total de 77 pacientes, con una media de edad 68 (DE +/- 15 años), de los cuales 50.6% (n=39) fueron hombres y 38 fueron mujeres (49.4%), la media de índice de masa corporal de 26.39 (DE +/- 6.69), se reporta una saturación venosa central al ingreso de 72% en promedio (DE +/-11) con, el promedio de lactato al ingreso fue de 2.64 (DE +/-2.29), la procalcitonina a su ingreso fue de 20.59 (DE +/- 50.47) se observó descenso a las 24 hrs de ingreso, con una media de 11.05 (DE +/- 21.39), la media de balance a las 72 hrs fue de 2430ml (SD +/- 4676ml), la puntuación SAPS III media fue de 64 (DS +/- 13) y SOFA score 7.3 (DE +/- 3.5), la puntuación LVIS fue de 24.84 como media, la media del cociente VO2Max/LVIS fue de 2.80, finalmente la media de la suma ponderada LVIS + VO2Max 62.3 (DE +/- 21.6). Ver tabla 2 para resto de resultados.

		Media	DE
<b>Edad</b>		68	15
<b>Sexo</b>	<i>Masculino</i>	39	50.6%
	<i>Femenino</i>	38	49.4%
<b>IMC</b>		26.38	6.69
<b>SvcO2 ingreso</b>		72	11
<b>Lactato ingreso</b>		2.64	2.29
<b>PCT Ingreso</b>		20.59	50.47
<b>PCT 24 hrs</b>		11.05	21.39
<b>Días UCI</b>		10	12
<b>Mortalidad 30 días</b>		24	31.2%
<b>Creatinina ingreso</b>		1.70	1.43
<b>Lesión Renal Aguda</b>		41	53.23%
<b>Hemodiálisis</b>	<i>NO</i>	62	80.5%
	<i>SI</i>	15	19.5%
<b>Balance 24 hrs</b>		2277	2546
<b>Presión Arterial Sistólica Ingreso</b>		109	23
<b>SAPS III</b>		64	13
<b>SOFA</b>		7.3	3.5
<b>LVIS</b>		24.84	23.55
<b>Vo2Max/LVIS</b>		2.80	3.32
<b>Vo2max24h</b>		29.06	6.98
<b>LVIS + VO2Max (Suma Ponderada)</b>		62.3	21.16

Nota: Las variables demográficas se presentan como sus totales y porcentajes, las variables continuas y puntajes se presentan como medias y desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal, SvcO2: Saturación venosa central, PCT: Procalcitonina, SAPS: Simplified Acute Physiologic Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

[Hier eingeben]

Vo2Max: Consumo máximo de oxígeno, LVIS: Levosimendan Vassopresors Inotropic Score.

De la población total pacientes 41 (53.23%) pacientes presentaron lesión renal aguda y 15 pacientes (19.5%) requirieron hemodiálisis, la estancia media en UCI fue de 10 (DE +/- 12), Finalmente se documentaron 24 muertes (31.2%). En la tabla 3 se expresa el análisis univariado para mortalidad.

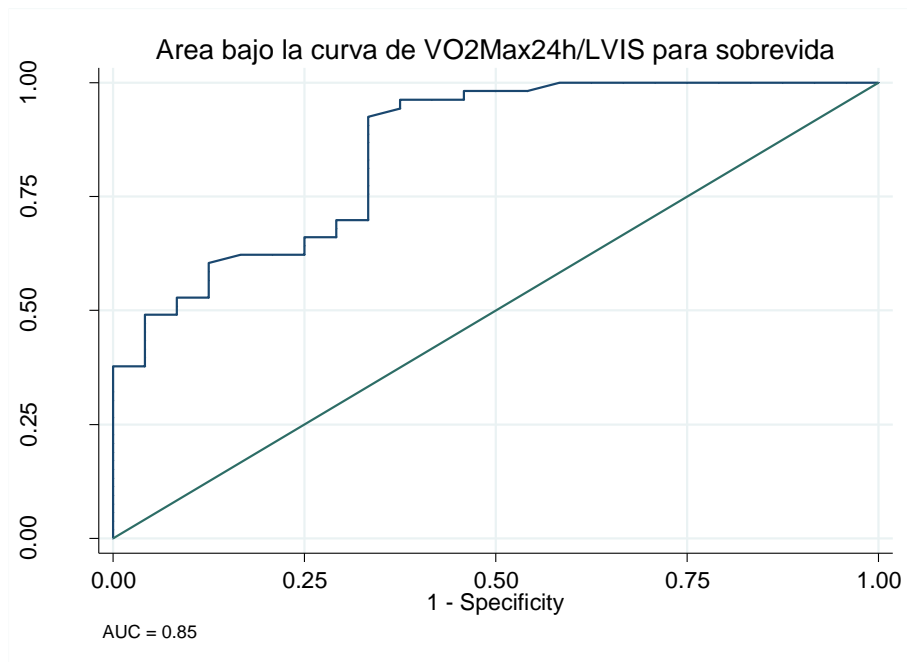
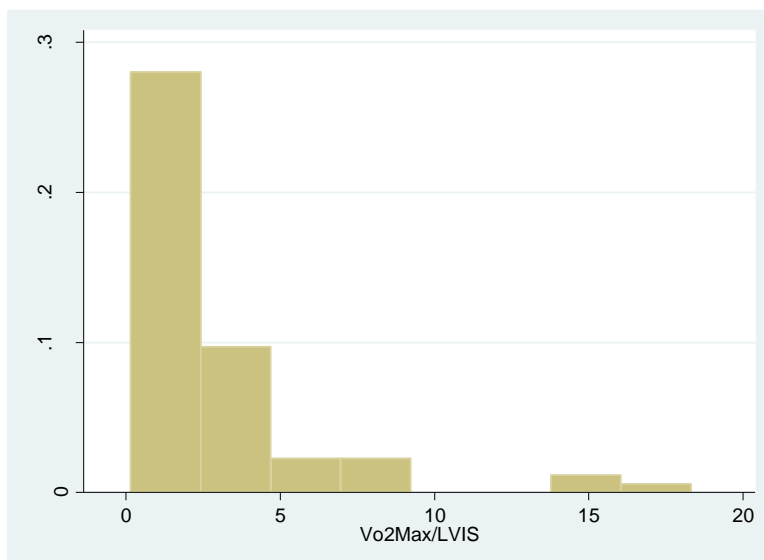
Tabla 3. Desenlace mortalidad					
	Supervivientes (n=53)		Defunciones (n=24)		p
	Media	DE	Media	DE	
<b>Edad</b>	67	17	68	10	0.851
<b>Masculino</b>	25	47.2%	14	58.3%	0.82
<b>Femenino</b>	28	52.8%	10	41.7%	
<b>IMC</b>	26.99	6.89	25.05	6.16	0.242
<b>TFG</b>	60	26	57	29	0.699
<b>FC max 24hrs</b>	100	21	116	16	0.002
<b>Vo2max24h</b>	31.07	7.04	24.64	4.43	<0.001
<b>Presión Arterial Sistolica ingreso</b>	110	22	107	26	0.632
<b>SvcO2 ingreso</b>	72	11	73	12	0.742
<b>Lactato ingreso</b>	1.87	1.07	4.33	3.22	<0.001
<b>PCT ing</b>	16.83	46.58	29.09	58.55	0.336
<b>PCT 24 hrs</b>	9.45	15.64	15.44	32.70	0.342
<b>Días UCI</b>	12	14	7	8	.124
<b>Hemodialisis</b>	4	7.5	11	45.8	<0.001
<b>Balance 24 hrs</b>	1955	2151	2987	3194	0.158
<b>SAPS III</b>	61	12	70	13	0.004
<b>SOFA</b>	6	3	10	4	0.001
<b>LVIS</b>	15.87	10.50	44.66	31.44	<0.001
<b>Vo2Max/LVIS</b>	3.62	3.68	.98	.82	.127

Nota: IMC: Índice de masa corporal, FC: Frecuencia cardíaca, SvcO2 ing: Saturación venosa central ingreso, PCT: Procalcitonina, PCT: Procalcitonina, SAPS: Simplified Acute Physiologic Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. Vo2Max: Consumo máximo de oxígeno, LVIS: Levosimendan Vassopresors Inotropic Score.

#### 14.2 Pronóstico de VO2Max24h / LVIS

La sensibilidad y especificidad del puntaje VO2Max24h / LVIS a un punto de corte de 1.2 fue de 83% y 55%, respectivamente, con una AUC de 0.85, sin embargo, no fue posible identificar valor pronóstico para sobrevida. Posiblemente por el comportamiento logarítmico de esta variable al convertir LVIS en cociente de VO2max.

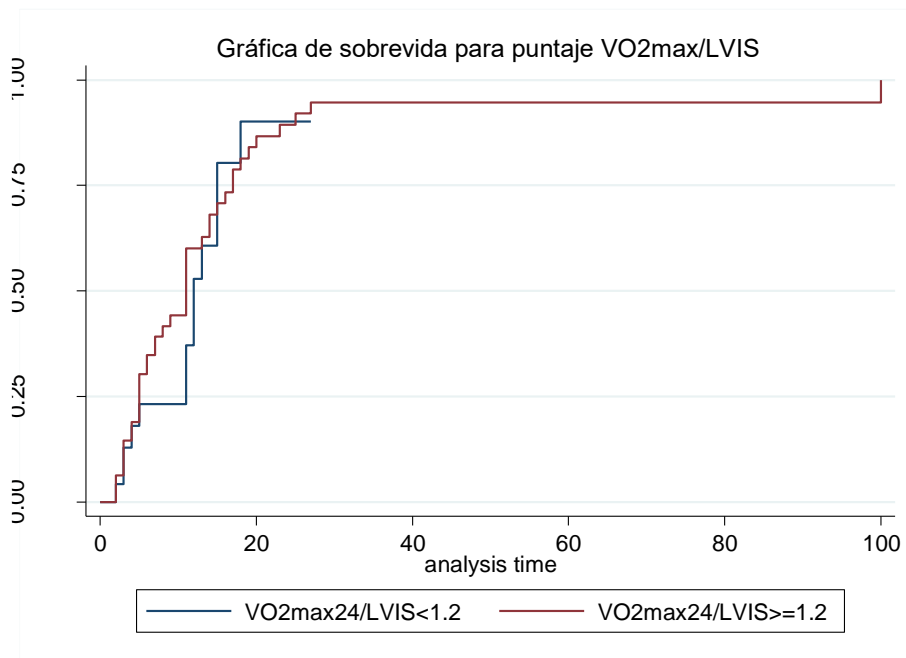
[Hier eingeben]

**FIGURA 2. AREA BAJO LA CURVA PARA SOBREVIDA****FIGURA 3. HISTOGRAMA PARA VO2MAX/LVIS**

[Hier eingeben]



**FIGURA 4. GRAFICA DE SOBREVIDA PARA VO2MAX/LVIS.**



### 14.3 Análisis de sensibilidad y especificidad del score compuesto.

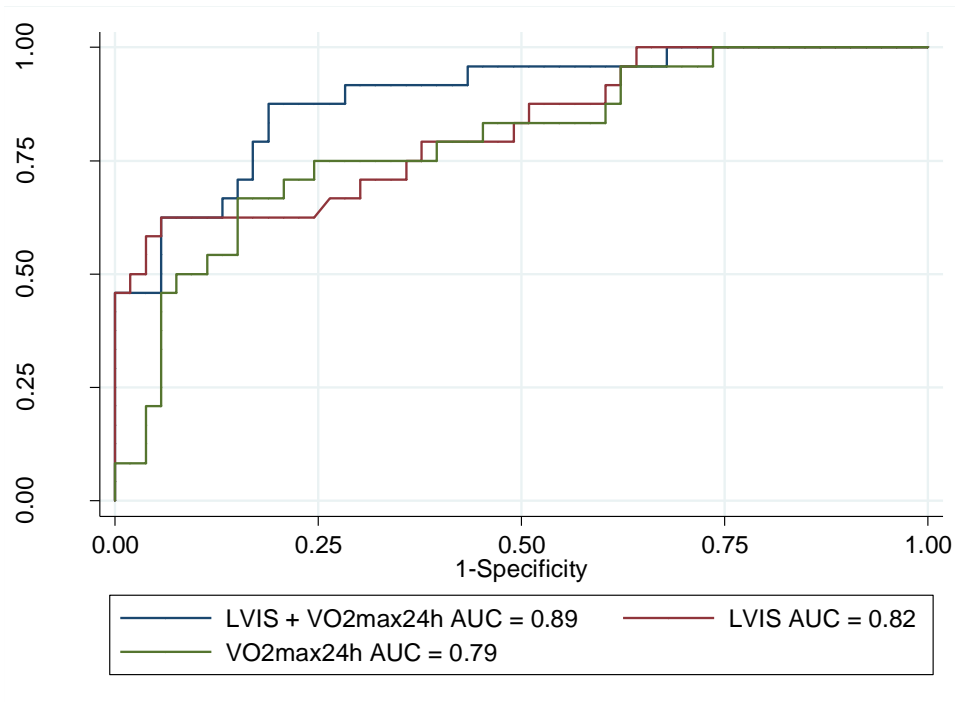
La capacidad predictiva de mortalidad de LVIS, VO2Max y combinación de ambas variables. Las áreas bajo la curva de LVIS y VO2Max fueron: 0.79 (IC95% 0.68 - 0.90) vs. 0.82 (IC95% 0.71-0.92),  $p=0.7$ . El puntaje compuesto con ABC = 0.89 ( $p<0.001$ ) comparado contra sus componentes originales. El ABC de VO2Max24hr/LVIS = 0.85 (IC95% 0.75 – 0.94). por lo que utilizamos la aproximación con mejor desempeño para discriminar mortalidad.

TABLA 4. Capacidad de distintos puntajes y combinaciones para discriminar mortalidad.							
Scores	Sen	Esp	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC
<b>VO2Max<sub>24h</sub> + LVIS *</b>	0.67	0.89	0.79	0.83	6.65	0.36	0.89 (0.81- 0.96) †
<b>VO2Max<sub>24h</sub> / LVIS **</b>	0.83	0.55	0.75	0.66	1.86	0.30	0.85 (0.75 – 0.94)
<b>VO2Max<sub>24h</sub> ***</b>	0.60	0.85	0.70	0.46	4.25	0.46	0.79 (0.68 - 0.90)
<b>LVIS****</b>	0.50	0.82	0.66	0.69	2.81	0.61	0.82 (0.71 - 0.92)

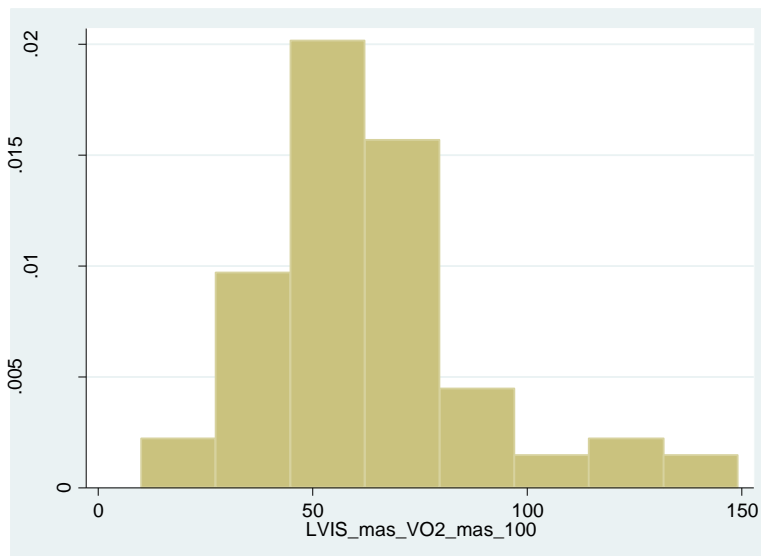
Sen: sensibilidad, Esp: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR:razón de verosimilitud, AUC: área bajo la curva.  
 \*punto de corte ≥ 65 puntos,  
 \*\*punto de corte ≥ 1.2, desenlace: supervivencia  
 \*\*\* punto de corte ≥ 24.8 puntos,  
 \*\*\*\* punto de corte ≥ 21.3 puntos  
 † $p<0.001$

[Hier eingeben]

**FIGURA 4. CURVAS ROC PARA LVIS + VO2Max, LVIS y VO2Max.**



**FIGURA 5. HISTOGRAMA PARA PUNTAJE LVIS + VO2MAX.**



#### **Riesgo de mortalidad y análisis de sobrevida.**

El análisis bivariado encontró que los puntos de corte identificados se asocian a mayor mortalidad para LVIS  $\geq 21.3$  RR = 2.09 (IC95% 1.15 – 3.7,  $p=0.03$ ), LVIS+VO2Max  $\geq 65$  puntos, RR=3.98 (IC 95% 1.8 – 8.7,  $p<0.001$ ) y para VO2max24 hr  $> 24.8$  RR = 0.22 (IC95% 0.11 – 0.45,  $p<0.001$ ). El

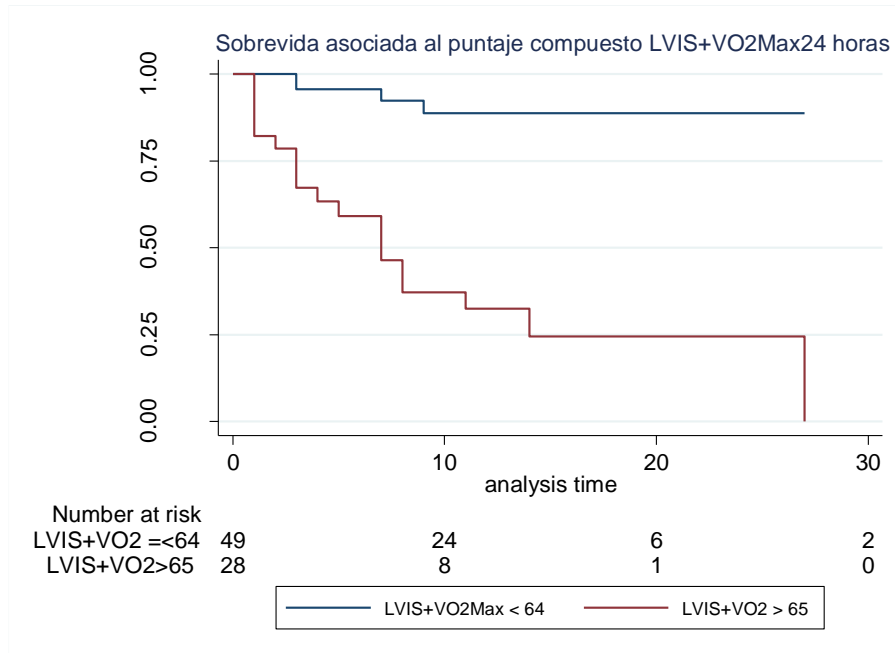
[Hier eingeben]

tiempo total de exposición con una mediana de supervivencia de 27 días (RIQ 7 - 32) con un tiempo total de exposición de 790 días.

- LVIS+VO2Max  $\geq$  65 puntos HR=10.9 (IC95% 3.6 - 32.1,  $p < 0.001$ ).
- LVIS  $\geq$  21.3 con un HR = 3.8 (IC95% 1.5 - 9.3,  $p = 0.003$ ).
- VO2Max/LVIS  $> 1.2$  HR = 1.2 (IC95% 0.65 - 2.3,  $p = 0.5$ ).

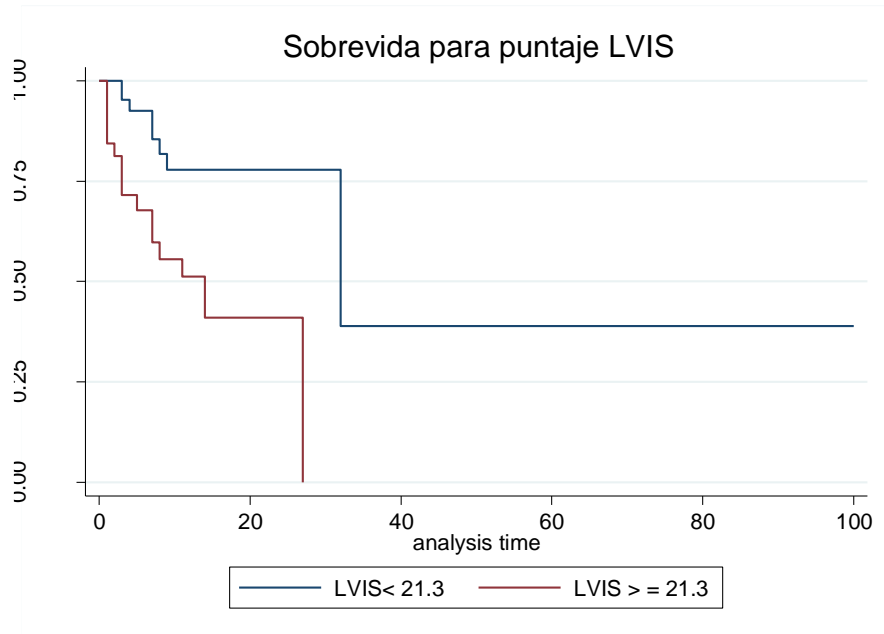
El resto de las variables no demostraron ser un factor de riesgo independiente al ser incluidos en este modelo.

**FIGURA 5. CURVAS DE SOBREVIDA PARA EL PUNTAJE LVIS + VO2MAX**



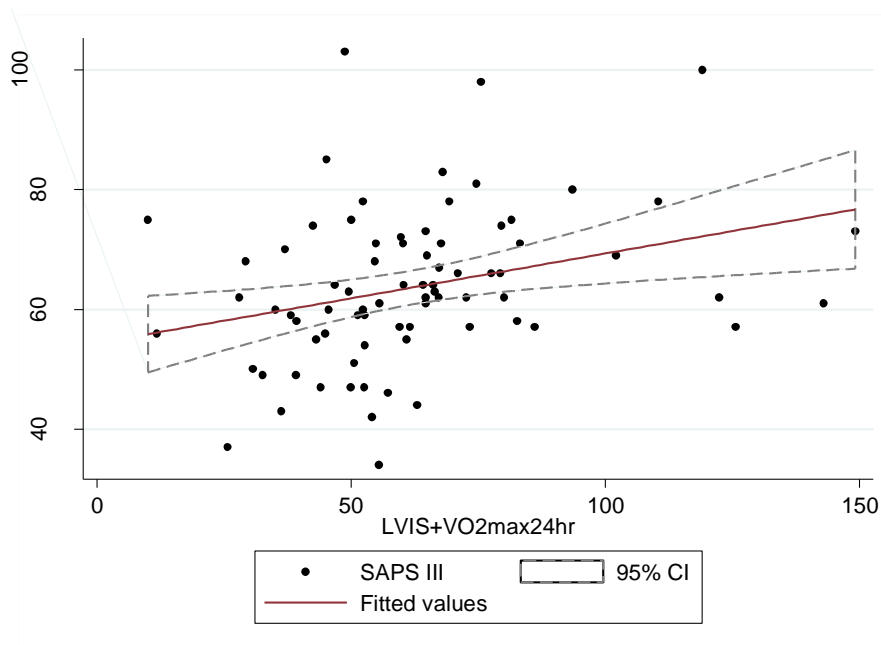
**FIGURA 6. CURVAS DE SOBREVIDA PARA EL PUNTAJE LVIS.**

[Hier eingeben]



Adicionalmente, el puntaje compuesto tuvo correlación con el puntaje SAPS III y capacidad de predicción del mismo [ $R^2 = 0.09$  (coeficiente parcial  $\beta = 0.14$ ,  $p = 0.008$ )].

FIGURA 7. GRÁFICA DE DISPERSIÓN PARA SAPS III.



[Hier eingeben]

#### 14.4 Lesión renal aguda y mortalidad.

La incidencia de LRA fue de 53% (IC 95% 41 - 64%). Adicionalmente la mayor proporción de pacientes con LRA tuvieron desenlaces fatales, sin embargo, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. RR = 1.02 (IC 95% 0.65 - 1.6 p=0.9).

Las escalas propuestas mostraron solo capacidad diagnóstica moderada para LRA.

- LVIS con AUC=0.65 [IC95% 0.52 – 77, p=0.024].
- VO2max24 [AUC = 0.38 (IC95% 0.26 – 0.51, p=0.08)].
- VO2max + LVIS con AUC = 0.68 (IC95% 0.55 - 0.80, p=0.007)
- VO2max/LVIS 0.34 con AUC = 9.34 (IC95% 0.21 – 0.46, p=0.016).

Los pacientes con LRA adicionalmente mostraron puntajes más altos de LVIS y VO2max + LVIS con 69.77 (DE+/-27.69) vs. 53.93(DE+/-21.72), p=0.007 y LVIS 18.27(DE+/-18.53) vs. 30.61 (DE +/-26.07) p=0.021.

### 15. DISCUSIÓN.

El choque séptico es uno de los principales diagnósticos de ingreso a terapia intensiva, y está ligado a una mortalidad de hasta 37%, requiere manejo multidisciplinario, y si bien el tratamiento del foco séptico, con el uso de antibióticos y/o control quirúrgico del foco, son la base del tratamiento, el uso de fármacos vasopresores, inotrópicos y otros métodos de soporte vital son requeridos.

El uso de múltiples escalas tales como SAPS III y APACHE II son capaces de predecir mortalidad, no valoran de forma precisa la compleja interacción de las variables fisiológicas involucradas en la respuesta cardiovascular de la sepsis. Por lo que es necesario el monitoreo hemodinámico continuo de los pacientes, difícil en muchas instituciones.

El objeto del estudio llevado a cabo, fue demostrar que el uso VO2Max ajustado por el LVIS tiene valor pronóstico en pacientes con choque séptico, y si este es mejor que el uso de VO2Max y ELVIS por separado.

La mortalidad registrada en el presente estudio para pacientes con choque séptico fue de 31% cercano a lo reportado en la literatura mundial, todos los pacientes registrados cumplieron lo criterios actuales para choque séptico, la mayoría de ellos requirieron al menos dos vasopresores (norepinefrina y vasopresina), el inotrópico más empleado fue dobutamina y solo 7 pacientes emplearon levosimendan, sin embargo consideramos el uso LVIS para todos ya que solo se agrega un factor corrector para levosimendan en caso de ser usado en el paciente.

Es de notar que la lesión renal aguda (empleando la definición actual del grupo AKIN), no fue un factor relacionado a mortalidad en el análisis univariado, probablemente en relación al número de pacientes que cumplieron con la definición (53.23%) y mucho menor mortalidad, por lo que requeriría una cohorte mayor. Cabe señalar que los pacientes que requirieron hemodiálisis presentaron mayor mortalidad, aunque no se investigó los criterios de inicio de hemodiálisis, fue empleada en los pacientes más graves.

En cuanto a los puntajes pronósticos la puntuación SAPS III y SOFA están relacionados a mortalidad en el análisis univariado, Son puntuaciones altamente validadas, apegándonos a lo reportado en la literatura mundial.

En cuanto al análisis de la VO2Max y los puntajes propuestos, es interesante el comportamiento con respecto a la mortalidad.

[Hier eingeben]

En primer lugar, se empleó la fórmula modificada en el trabajo de Pedraza y Monares (*ver fórmula 1*), la cual tiene limitantes, ya que no ha sido validada extensamente y la frecuencia cardíaca aunque tiende a aumentar de forma prácticamente lineal al consumo de oxígeno, ha sido documentadas alteraciones en el sistema autónomo en pacientes sépticos además del uso previo de fármacos (que no fue documentado en todos los casos) como beta bloqueadores o ansiolíticos<sup>44</sup>. Explicado lo anterior el punto de corte encontrado en dicho trabajo fue de 26 ml/kg/min, en nuestro trabajo una  $VO_2\text{max} >24.8$  ml/kg/min es un factor protector para mortalidad (RR de 0.22 IC95% 0.11-0.45,  $p < 0.001$ ), el punto de corte es inferior sin embargo se toman en cuenta dos factores la población en este estudio es menor y en paciente con diagnóstico de choque séptico.

Para el puntaje LVIS (*ver fórmula 2*), cabe señalar que este trabajo tuvo como objetivo secundario estudiar el valor pronóstico en el contexto de choque séptico, ya que solo se había explorado en población pediátrica postoperada de cirugía cardíaca. Para pacientes sépticos el ABC de LVIS fue de 0.82, con un punto de corte 21.3, tuvo una sensibilidad de 50% y especificidad de 82%, con un HR de 3.8 (IC95% 1.5-9.3,  $p = 0.003$ ). En el estudio original el punto de corte para LVIS fue de 15, este estudio es pionero puesto tomando en cuenta las obvias diferencias de poblaciones, en este caso pacientes adultos con múltiples patologías, en el contexto de choque séptico que demandan una dosis mayor de vasopresores. Aunque de forma intuitiva el clínico habitualmente comprende que a mayor dosis de vasopresores el paciente tiene un mayor estado de gravedad, no se había homogenizado dicho concepto. El puntaje tiene utilidad moderada para predecir mortalidad con un ABC de 0.65, sin embargo, ante puntajes más altos  $>30$  dicho desenlace se presentó con mayor frecuencia ( $p = 0.021$ ) con respecto a puntajes menores ( $<19$ ).

Se intentó ajustar el  $VO_2\text{Max}$  a las dosis conjuntas de vasopresores e inotrópicos a través del puntaje LVIS o  $VO_2\text{Max}/\text{LVIS}$  (*fórmula 3*). Sin embargo, no fue un buen predictor de mortalidad y para sobrevida, aunque el área bajo la curva fue de 0.85, el HR 1.2 (IC95% 0.65-2.3,  $p = 0.5$ ). Aunque en teoría los cocientes cada vez menores deberían predecir mortalidad, su comportamiento no es lineal. Como se observa en la figura 3, aunque los pacientes que murieron se concentran en mayor parte en los límites más bajos, los pacientes con sobrevida se ubican en los puntajes más altos, dejando espectros del puntaje vacío, por lo que no es un buen predictor de mortalidad ni tampoco logro ubicar a los pacientes con falla renal.

Buscando la integración del  $VO_2\text{Max}$  con LVIS, se ideó la suma ponderada de ambas variables en base a la probabilidad pre-prueba del desenlace, en este caso mortalidad, teniendo en cuenta el peso de cada puntaje como predictor de mortalidad por separado. De todos los puntajes analizados fue el que mejor rendimiento tuvo para predecir mortalidad con un ABC de 0.89, para un punto de corte de  $>65$  punto tiene una sensibilidad de 67% y 89% de especificidad con una distribución lineal para predecir mortalidad, esto es a mayor puntaje mayor mortalidad. La plausibilidad biológica yace en el hecho de que a mayor requerimiento de vasopresores el puntaje LVIS incrementará a medida que el  $VO_2\text{max}$  disminuya la capacidad de respuesta cardiovascular es peor y por ende demanda mayor soporte vasopresor e inotrópico.

En comparación con SAPS III, puntaje que se empleó ya que no demanda la dosis de vasopresores en sus variables, tuvo correlación con la suma ponderada de LVIS +  $VO_2\text{Max}$  para predecir mortalidad.

El estudio tiene múltiples limitantes, primer lugar la modificación de la fórmula de Uth y colaboradores, pacientes en el estudio, presentaban múltiples comorbilidades además de un estado séptico, esto es relevante ya que afectan significativamente el comportamiento del sistema nervioso autónomo y por tanto en el control de la frecuencia cardíaca, esto puede restar precisión para el cálculo de la  $VO_2\text{Max}$ , por lo que es necesario un estudio que compare esta fórmula con la medición en tiempo real. Es el primer estudio que investiga el desempeño de LVIS en pacientes adultos, por lo tanto, se encontró un punto de corte y se observó su capacidad para predecir mortalidad, sin embargo requiere validación en una población mucho mayor. La suma ponderada  $VO_2\text{Max} + \text{LVIS}$

sufre de las inconveniencias de cada uno de sus variables integrantes por lo que requerirá la validación extensa y la posteriormente observar su desempeño en un población mayor.

## **16. CONCLUSIONES.**

La sepsis es un problema global y es una de las principales causas de ingreso a terapia intensiva, con gran mortalidad a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología, tratamiento quirúrgico, antibióticos y soporte vital.

Las escalas pronosticas en choque séptico integran múltiples variables, sin embargo la compleja interacción de la función cardio cardiovascular, demanda otros puntajes integrales como el consumo máximo de oxígeno así como la respuesta a terapéutica empleada en concreto uso de fármacos vasopresores e inotrópicos.

En este estudio se logró documentar nuevamente la utilidad de la VO2Max (obtenida mediante la fórmula modificada de Uth y colaboradores), ajustar dicho parámetro mediante la división con LVIS no logra predecir mortalidad, debido a la naturaleza no lineal de dicho cociente para predecir la mortalidad, por lo tanto, no es un buen parámetro.

LVIS en población adulta es capaz de predecir mortalidad, con un punto de corte de 21, sin embargo, no fue posible predecir que paciente desarrollarían falla renal.

La combinación de LVIS y VO2Max en base a la formula descrita, predijo de forma satisfactoria mortalidad mejor que ambas variables por separado.

Se requiere de un estudio dirigido para observar el desempeño de la suma ponderada LVIS + VO2max en población con choque séptico que incluya una población mucho mayor. No obstante, la fórmula para obtener VO2Max debe también ser validada y comparada con medición en tiempo real de la VO2Max. LVIS es una formula sencilla que permite expresar de forma conjunta la dosis de vasopresores e inotrópicos empleados en los pacientes con implicaciones pronosticas relevantes. El uso de VO2Max/LVIS no es de utilidad para predecir mortalidad u otro desenlace en paciente con choque séptico.

## 17. REFERENCIAS.

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 11th Ed. Philadelphia; Elsevier- Saunders: 2006.
2. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong's review of medical physiology. 23th Ed. New York; McGraw-Hill: 2010.
3. West JB. Respiratory Physiology: The essentials. 9th Ed. Philadelphia; Wolters Kluwer: 2015.
4. Parrillo JE, Dellinger RP. Critical Care Medicine. 4th Ed. Philadelphia; Elsevier:2014.
5. Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore F, Fink M. Textbook of critical care. 7th Ed; Philadelphia: 2016.
6. Levitzky MG. Pulmonary Physiology. 8th Ed. New York; McGraw Hil:2013.
7. Marino P. The ICU Book. 3th Ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2014.
8. Baim DS. Grossman's Cardiac catheterization, angiography, and intervention. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2006.
9. Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. Crit Care Clin. 2016; 26: 239- 253.
10. Edwards JD. Oxygen transport in cardiogenic and septic shock. Crit Care Med. 1991; 19(8):658-663.
11. Rackow EC. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock. JAMA. 1988; 259(13):1989-1993.
12. RM Leach. The pulmonary physician in critical care. Oxygen delivery and consumption in the critical ill. Thorax 2002;57:107-177.
13. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. Springer. Germany. 2005.
14. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. JAMA. 1993 ; 270(14): 1724-1730.
15. Hawkins MN, Raven PB, Snell PG, Stray-Gundersen J et al. Maximal oxygen uptake as a parametric measure of cardiorespiratory capacity. Med Sci Sports Exerc. 2007; 39(1):103-7.
16. Wagner PD. Determinants of maximal oxygen transport and utilization. Annu Rev Physiol. 1996;58:21-50.
17. Wagner PD. Cross proposal: Difussion limitation of O<sub>2</sub> from microvessels into muscles does contribute to the limitation of VO<sub>2</sub>max. J Physiol. 2015; 593: 3757-3758.
18. Thomson WR et al. ACSM Guidelines for Exercise testing and prescription. 8th edition. Philadelphia; Wolters-Kluwer: 2009.
19. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
20. Koutlianos N, Dimitros E, Metaxas T, Deligiannis AS et al. Indirect estimation of VO<sub>2</sub> max in athletes by ACSM's equation: valid or not? Hippokratia 2013, 17, 2:136-140.

[Hier eingeben]



21. De Souza-Silva-Claudio CG, Araujo- Soares CG. Sex-specific equations to estimate maximum oxygen uptake in cycle ergometry. *Arquivos Brasileiros Cardiologia*. 2015; 105(84): 381.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock. *JAMA*. 2016. 23;315(8):801-10.
23. Fleischman C, Scherag A, Adhikari NK, Harlog CS, Tsaganos T et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimate and limitations. *Am j Resp Crit Care Med*. 2016; 193(3):259-72.
24. Navarrete ML, Cerdeño MC, Serra MC, Conejero R. Mitochondria and microcirculatory distress syndrome in the critical patient. Therapeutic implications. *Med Intensiva*. 2013;37(7):476-84.
25. Vincent JL, De Backer D. My paper 20 years later: effects of dobutamine on the VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> relationship. *Intensive Care Med*. 2014. 40:1643-1648.
26. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran J et al. The 2016 international society for heart lung transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10 year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016; 35(1):1-23.
27. Harms F, Stolker RJ, Mik E. Cutaneous respirometry as novel technique to monitor mitochondrial function: a feasibility study in healthy volunteers. *Plos one*. 2016. 15; 11(9): e0163399.
28. Pedraza-Montenegro A, Monares-Zepeda E. "Estimación del consumo máximo de oxígeno (Vo<sub>2</sub> máximo), como marcador pronóstico en pacientes con sepsis y choque séptico en una unidad de terapia intensiva", especialidad en medicina crítica, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
29. Uth N, Sorensen H, Overgaard K, Pedersen PK. Estimation of VO<sub>2</sub>max from ratio between HRmax and HR rest- The heart ratio method. *Eur J Appl Physiol*. 2004. 91: 111-115.
30. Haller JM, Fehling PC, Barr DA, Storer TW et al. Use of the HR index to predict maximal oxygen uptake during different exercise protocols. *Physiol Rep*. 2013; 1(5): e00124.
31. Wicks JR, Oldridge NB, Nielsen LK, Vickers CE. HR index method of oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(10): 2005-12.
32. Singer M, Deutchman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016; 31(8):801-810.
33. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA Score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017; 317(3):290-300.
34. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care*. 2014; 18(3):R97.
35. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock:2016. *Intensive care med*. 2017; 43(3):304-377.
36. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care*. 2014; 18(3):R97.
37. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2017; 37: 91-88.

[Hier eingeben]

38. Davidson J, Tong S, Hancock H et al. Prospective validation of the vasoactive inotropic score and correlation to short term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012; 38:1184-1190.
39. Favia I, Vitale V, Ricci Z. The vasoactive –inotropic score and levosimendan: time for LVIS? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013; 27(2):e15-6.
40. Fleischmann C, Scherag A, Adhikan NK, Hartlog CS et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. *Am J Respir Care Med.* 2015; 193(3):259-272.
41. Dugani S, Veillard J, Kisson N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ* 2017; 189(1):E2-3.
42. Carrillo-Esper R, Peña-Pérez CA, Sosa-García JO. Sepsis. De las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. Intersistemas. Ciudad de México. 2015.
43. Singer M, Deutchman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016; 31(8):801-810.
44. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med.* 2005; 33(9); 1994-2002.

**Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro”**

**Centro Médico ABC**

Hoja de recolección de datos

Nombre: \_\_\_\_\_

Número de expediente: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Sitio de infección: \_\_\_\_\_ Criterios para Sepsis: \_\_\_\_\_

	Ingreso	12 horas	24 horas	Máxima	Mínima
Frecuencia Cardíaca					
Tensión Arterial Sistólica					

SvcO2 (Saturación venosa central) Ingreso: \_\_\_\_\_

Lactato al ingreso \_\_\_\_\_

Procalcitonina Ingreso \_\_\_\_\_

Procalcitonina 24hrs \_\_\_\_\_

SOFA: \_\_\_\_\_

SAPS III: \_\_\_\_\_

Uso de sustancias vasoactivas.

Tipo: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_ Dosis máxima: \_\_\_\_\_

Puntaje LVIS¶ \_\_\_\_\_

Uso de esteroide. Tipo: \_\_\_\_\_ Dosis: \_\_\_\_\_ Duración: \_\_\_\_\_

Estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_

Balance a las 24 hrs \_\_\_\_\_

Lesión renal aguda (Elevación de 0.3mg/dL de creatinina sobre la basal en un periodo de 48hrs\*) Si \_\_\_ No \_\_\_

Hemodiálisis SI \_\_\_ No \_\_\_

Fin de seguimiento. Motivo: Muerte: \_\_\_\_\_ Egreso por mejoría: \_\_\_\_\_ Cumplimiento de 30 días \_\_\_\_\_

¶ Favia I, Vitale V, Ricci Z. The vasoactive –inotropic score and levosimendan: time for LVIS? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013; 27(2):e15-6.

\* KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; 2:8.

[Hier eingeben]