



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**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**"BIOMARCADORES DE LA MICRO CIRCULACIÓN VS ESCALA SOFA
COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN CHOQUE SÉPTICO"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR:
DR. MARTÍN IVÁN PATIÑO ROSILLO**

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

**DIRECTOR DE LA TESIS:
DR. MENDOZA RODRÍGUEZ MARTÍN**



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.

**BIOMARCADORES DE LA MICRO CIRCULACIÓN VS ESCALA SOFA
COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN CHOQUE SÉPTICO.**

Autor: Dr. Martín Iván Patiño Rosillo



Vo.Bo.

Dr. Martín Mendoza Rodriguez



Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Crítica

Vo.Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramirez



SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO

Director de Educación e Investigación E INVESTIGACIÓN

**BIOMARCADORES DE LA MICRO CIRCULACIÓN VS ESCALA SOFA
COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN CHOQUE SÉPTICO.**

Autor: Dr. Martin Iván Patiño Rosillo



Vo.Bo.

Dr. René Martín Huerta Valerio



Asesor de Tesis

Vo.Bo.

Dr. Alfonso López González



Asesor de Tesis

Dedicatorias:

*«Los científicos de hoy piensan en profundizar y no en esclarecer.
Uno debe ser sensato para pensar con claridad,
pero uno puede pensar con profundidad aun siendo un demente».*
(Nikola Tesla)

A mi madre Anabel

Por enseñarme a seguir mis sueños, acompañarme y guiarme en mi camino.
Pero sobre todo por enseñarme paciencia, dedicación y fortaleza.

A mi padre Martín

Por cuidarme y aconsejarme en los momentos más difíciles de mi vida además de los ejemplos de valor y perseverancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre.

A mi esposa Montserrat

Que tomo mi mano para seguir el mismo camino aunque este no siempre fue sencillo.

A mi hijo Iker

Que me dio la luz y esperanza para poder seguir adelante en los momentos de oscuridad.

ÍNDICE

1.- ABREVIATURAS	2
2.- RESUMEN	3
3.- SUMMARY	4
4.- MARCO TEÓRICO:	5
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
6.- JUSTIFICACIÓN	14
7.- HIPÓTESIS	15
Hipótesis de trabajo	15
Hipótesis Alternas.....	15
8.- OBJETIVOS	16
General.....	16
Específicos	16
9.- MATERIAL Y MÉTODOS	17
Definición del Universo	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de no inclusión	18
Criterios de interrupción	18
Criterios de eliminación	18
Definición de variables.....	19
Variables independientes:.....	19
Variable dependiente	19
10.- ANALISIS DE RESULTADOS	21
11.- DISCUSIÓN.	32
13.- PROPUESTAS.....	38
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
15. - ANEXOS	42

1.- ABREVIATURAS

SOFA	Evaluación secuencial de la falla orgánica
EBM	Escala de Biomarcadores de microcirculación
mmHg	Milímetros de mercurio
TLR	Receptores Toll-like.
TNF	Factor de necrosis tumoral
Co2	Dióxido de carbono
ScVO2	Saturación central venosa de Oxígeno
DAMPs	Patrones moleculares asociados al daño
PAMPs	Patrones Moleculares Asociados al Daño
IL	Interleucina
CRL	Receptores de Leptina C
UCI	Unidad de Cuidados intensivos
RLR	Receptor tipo inducible
ARN	Ácido ribonucleico
PKR	Protein Kinasa
Mmol	Miliosmoles
iNOS	Óxido nítrico sintetasa
PAM	Presión arterial media
ATP	Adenosin Trifosfato

2.- RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar que la suma de los biomarcadores de la microcirculación: delta de CO₂, déficit de base, lactato y ScVO₂ central son mejores predictores de mortalidad que la escala SOFA en el choque séptico.

METODO DE ESTUDIO: Este estudio se programó para realizarse en la UCI del Hospital General La Villa de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México en un periodo comprendido del 2014 a Julio del 2017. Se trata de un estudio comparativo, ambispectivo, observacional y descriptivo.

Una vez que se obtuvieron estos datos se le dio un puntaje por cada uno de los Biomarcadores basándose en estudios realizados anteriormente y se realizó una nueva escala de valoración donde se integraron los Biomarcadores la cual fue llamada "Escala de Biomarcadores de microcirculación" (EBM) y de acuerdo al puntaje obtenido se le asignó un porcentaje de mortalidad el cual se comparó con la mortalidad de la escala de SOFA ya predeterminada para pacientes con choque séptico. Los resultados obtenidos de estas escalas se agruparon en gráficas de correlación de Pearson como variables cuantitativas, en el eje de las abscisas se colocaron los días de estancia hospitalaria y en el eje de las ordenadas el puntaje obtenido. Posteriormente se realizó una asociación con escalas de Pearson entre el puntaje obtenido en las escalas con el porcentaje de mortalidad de cada una de las escalas obteniendo una correlación lineal en las dos escalas sin embargo se realizó tablas de correlación entre la Escala de SOFA y EBM con el porcentaje de mortalidad en un periodo de 30 días.

CONCLUSION: Se encontró que la capacidad de pronosticar la muerte, la cual es más significativa en la escala de SOFA es poco sensible y más específica sin embargo la escala de EMB resulto con una sensibilidad del 100% para pronosticar la muerte con una especificidad del 76%. Por lo que se considera una escala válida para determinar la muerte en la UCI sin embargo se requiere de más estudios para cotejar la especificidad de esta escala.

3. - SUMMARY

OBJECTIVE: To demonstrate that the sum of the biomarkers of the microcirculation: CO2 delta, baseline, lactate and central ScVO2 are better predictors of mortality than the SOFA scale in septic shock.

STUDY METHOD: This study was scheduled to be performed in the ICU of the General Hospital La Villa of the Secretary of Health of Mexico City in a period from 2014 to July 2017. This is a comparative, ambispective, observational and descriptive.

Once these data were obtained, a score was given for each of the biomarkers based on previous studies and a new titration scale was performed where biomarkers were integrated, which was called "Microcirculation Biomarkers Scale" (EBM) And according to the obtained score was assigned a percentage of mortality which was compared with the mortality of the SOFA scale already predetermined for patients with septic shock. The results obtained from these scales were grouped in Pearson correlation graphs as quantitative variables, in the abscissa axis were placed the days of hospital stay and in the axis of the ordinates the obtained score. Subsequently, an association was made with Pearson scales between the scores obtained in the scales with the percentage of mortality of each of the scales, obtaining a linear correlation in the two scales. However, correlation tables between the SOFA and EBM Scale were made The percentage of mortality in a period of 30 days.

CONCLUSION: It was found that the ability to predict death, which is more significant in the SOFA scale is less sensitive and more specific, however, the EMB scale resulted with a sensitivity of 100% to predict death with a specificity of 76 %. Therefore, it is considered a valid scale to determine death in the ICU, however, more studies are required to compare the specificity of this scale.

4.- MARCO TEÓRICO:

La sepsis se define como aquella disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una respuesta desproporcionada del huésped a un proceso infeccioso, mientras el choque séptico es un subconjunto de la sepsis asociado a una disfunción circulatoria, celular y metabólica con un riesgo mayor de mortalidad⁽¹⁾.

El choque séptico es la principal causa de falla circulatoria que representa un 62% de los pacientes que ingresan a la terapia intensiva seguido del choque cardiogénico y hemorrágico en un 16 y 17% respectivamente ⁽²⁾. En los Estados Unidos se identificaron 10.319.418 casos de sepsis durante un período de 22 años de 1979 al 2000 con un aumento de la incidencia en un 8.5% aproximadamente por año, 164.000 casos (82.7 por 100.000 habitantes) a cerca de 660.000 pacientes⁽³⁾.

A medida que la sepsis progresa de una infección localizada a choque séptico existe lesión endotelial lo cual provoca aumento de la adhesión de leucocitos, estado procoagulante, vasodilatación y pérdida de la función de la barrera y edema intersticial⁽⁴⁾.

Además de las alteraciones hemodinámicas y sistémicas, existe alteración de la microcirculación y disfunción en el intercambio de oxígeno, hipoxia celular y disfunción orgánica⁽⁵⁾.

Los mecanismos que conducen a estas alteraciones de la microcirculación son numerosos entre ellos el tono vasomotor y la regulación del flujo sanguíneo, desequilibrio entre la vasoconstricción y las sustancias vasodilatadoras. La vasoconstricción que ocurre bajo la influencia de una liberación excesiva de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina y la producción local de óxido nítrico puede verse afectada en el choque séptico⁽⁶⁾.

Como consecuencia a estas alteraciones existe fracaso de la homeostasis, definida como una incapacidad para que el organismo mantenga el equilibrio interno ajustando sus procesos fisiológicos en condiciones fluctuantes en respuesta a una infección. Existen mecanismos efectores que regulan el metabolismo celular para eliminar invasores o constituyentes celulares endógenos que ya no pueden contribuir a la estabilidad interna celular con procesos de reciclado de sustratos. El sistema inmunitario puede regular directamente la inmunopatología, como en el caso TNF- alfa mediador del choque séptico, sin embargo el huésped podría ser susceptible a la infección al encontrarse

inmunosuprimido, por lo tanto, la inmunidad conserva la homeostasis estableciendo un equilibrio entre la inmunopatología y la inmunosupresión⁽⁷⁾.

La homeostasis perturbada evoca la autofagia, un proceso que elimina o recicla proteínas y organelos dañados, cuando la autofagia resulta insuficiente, la activación de la inmunidad innata inicia la inflamación a través de Patrones Moleculares Asociados al Daño (DAMPs, o alarminas) derivados de productos intracelulares. Estos son detectados por el genoma codificado por el ácido retinoico inducible de receptores de tipo gen 1 (RLR) y oligomerización de unión a nucleótidos (NLRs), proceso que conduce al ensamblaje de “inflammasomas”, complejos citosólicos que mediante la activación de la caspasa-1, producen IL-1 e IL-18 activadas para la secreción en el espacio extracelular. Un paso clave en el montaje de inflamación es la fosforilación de ARN doble-dependiente Proteína quinasa (PKR, también conocida como EIF2AK2), un proceso desencadenado por los DAMPs patógenos y Patrones moleculares asociados a Patógeno (PAMPs)⁽⁸⁾.

Los productos endógenos de la lesión celular, IL-1 e IL-18 se convierten en DAMP extracelulares y en conjunto con los PAMP derivados de productos externos, estimulan los receptores (TLR), receptores de lectina de tipo C (CLR) y receptor de productos finales de glicación avanzada (RAGE) para catalizar la formación de señales de superficie celular. Los DAMP están implicados en la patogénesis de la sepsis incluyendo el grupo de alta movilidad Proteína B1 (HMGB1), proteínas S100, y ARN extracelular, ADN e histonas. La activación de los “señasomas e inflammasomas” para mediar el inicio de la apoptosis, el retículo endoplásmico (ER) y otras respuestas metabólicas, la proliferación celular y expresión de genes que codifican TNF- alfa y otras citoquinas “inflammasomas” ayudan a mediar la liberación de HMGB1, IL-1b, e IL-18, que se secretan en el espacio extracelular y la función para amplificar la respuesta inmune innata⁽⁹⁾.

La resolución de la inflamación es esencial para mantener la homeostasis de la inmunidad. Los mecanismos que promueven la resolución incluyen la liberación de mediadores antiinflamatorios que suprimen la inflamación. El despliegue de receptores de señuelo que interfieren con la actividad mediadora inflamatoria y la secreción de resolvinas aceleran el flujo de las células inflamatorias y los desechos. La retroalimentación del sistema nervioso suprime la liberación de mediadores inflamatorios y estimula la liberación de resolvinas⁽¹⁰⁾.

La escala de SOFA fue desarrollada por la Sociedad Europea de Cuidado Intensivos en 1994, para generar un puntaje o escala que evaluara la falla orgánica relacionada con la sepsis, los objetivos de este escala incluyen: la capacidad para cuantificar y realizar una descripción objetiva de la disfunción y/o

falla en el tiempo en grupos de pacientes e individualmente, conocer mejor la historia natural de la disfunción orgánica y su interdependencia de los diferentes sistemas, así como medir el efecto de nuevas intervenciones sobre la progresión de la falla orgánica⁽¹¹⁾.

Actualmente se conoce que en el choque séptico existe alteración de la microcirculación con heterogeneidad en el flujo circulatorio con el consiguiente aumento de la distancia entre los capilares y las células provocando que la hipoxia celular se presente de forma precoz. Una de las principales manifestaciones de heterogeneidad es la aparición de áreas con flujo de estasis vascular y derivación de flujo de la circulación arterial a la venosa, particularmente en las vellosidades intestinales, hígado, diafragma, músculo esquelético y la microcirculación sublingual así como déficit de perfusión⁽¹²⁾.

Todo lo anterior puede derivar en un fallo de los mecanismos de autorregulación, debido a una expresión alterada del óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), en algunas áreas del lecho vascular y en regiones donde la iNOS es deficiente, la vasodilatación puede verse comprometida hasta el grado en que no sea suficiente para garantizar la perfusión⁽¹³⁾.

El choque séptico es una forma de insuficiencia circulatoria aguda asociada a una desigualdad entre la disponibilidad de oxígeno (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂), que resultan en hipoxia tisular⁽¹⁴⁾.

Saturación venosa central

La ScVO₂ refleja el equilibrio entre la demanda y la oferta de oxígeno. Una ScVO₂ baja representa una alta extracción de oxígeno (O₂ER) con el fin de mantener metabolismo aeróbico y el VO₂ constante en respuesta a una disminución aguda en la DO₂. Sin embargo, cuando la DO₂ cae bajo un valor crítico la O₂ER ya no es capaz de mantener el VO₂ y la hipoxia tisular global aparece con la subsecuente formación de acidosis láctica⁽¹⁵⁾.

Los valores de ScVO₂ altos pueden deberse a la heterogeneidad de la microcirculación que genera una derivación capilar y/o daño mitocondrial responsable de las alteraciones de la extracción de oxígeno de los tejidos, asociado a niveles altos de ScVO₂ con incremento de la mortalidad en pacientes con choque séptico⁽¹⁶⁾.

Ya mencionado el estudio de Rivers en pacientes con sepsis grave o choque séptico donde se demostró que la resucitación temprana, guiado con ScVO2 en adición a la PVC, PAM y diuresis horaria, disminuyó la mortalidad de 46 a 30%.

El grupo monitorizado con ScvO2 utilizó más líquidos, hemoderivados durante las primeras 6 horas⁽¹⁷⁾.

Valores de la SvO2 de representación perfusión tisular

ScVO2 > 70%	Extracción normal, disponibilidad O2 > demanda O2.
ScVO2 70-50%	Extracción compensatoria, incremento demanda O2, descenso disponibilidad O2.
ScVO2 30-50%	Extracción máxima, inicio de acidosis láctica, disponibilidad O2 < demanda O2.
ScVO2 30-25%	Acidosis láctica.
ScVO2 < 25%	Muerte celular.

Fuente: Carrillo-ER, Núñez-BJ, Carrillo CJ. Saturación venosa central. Conceptos actuales. Revista mexicana de anestesiología. 2007;30(3):165-171⁽¹⁸⁾.

Según el Dr. Ducrocq y colaboradores refieren en su estudio que el incremento de lactato y la disminución de SvCO2 está relacionado con un peor pronóstico en pacientes con choque séptico⁽¹⁹⁾.

Lactato

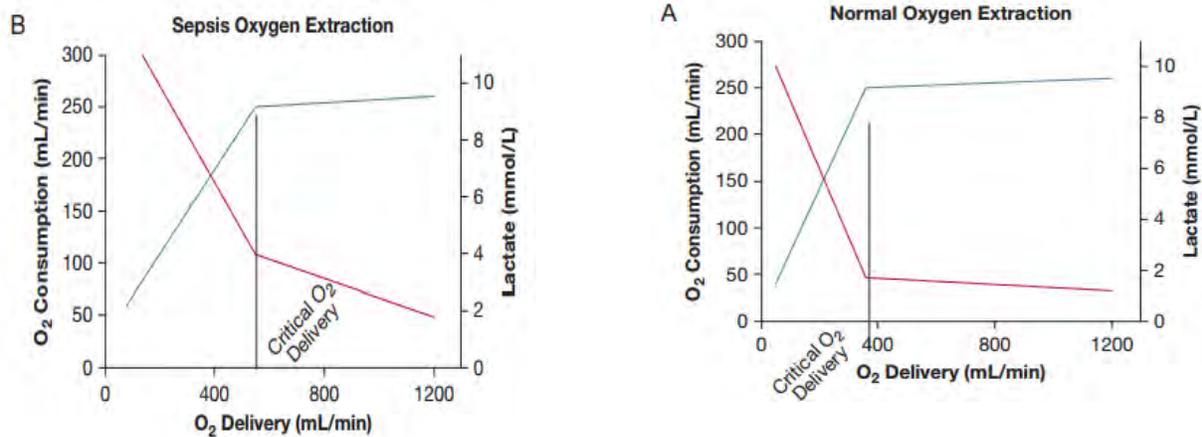
Dentro de los biomarcadores de hipoperfusión tisular se encuentra la medición del lactato en pacientes con choque séptico para medición del metabolismo anaeróbico debido a la disminución de la disponibilidad de O2. La concentración de lactato arterial depende del equilibrio entre la producción y el consumo. En General, esta concentración es inferior a 2 mmol / l. En condiciones fisiológicas el lactato es producido por los músculos (25%), la piel (25%), el cerebro (20%), el intestino (10%) y las células sanguíneas rojas (20%), que carecen de mitocondrias. El lactato es esencialmente metabolizado por el hígado y el riñón⁽²⁰⁾.

El lactato es producido por el citoplasma de la célula de acuerdo a la siguiente ecuación: $Piruvato + NADH + H \leftrightarrow Lactato + NAD$. Por lo tanto, el lactato aumenta por que la producción de piruvato excede su utilización por las mitocondrias. El piruvato se produce esencialmente a través de la glucólisis y un incremento de este provoca aumento de los niveles de lactato. El piruvato es

metabolizado por la vía de oxidación aeróbica mitocondrial a través del ciclo de Krebs: $\text{Piruvato} + \text{CoA} + \text{NAD} \rightarrow \text{acetil-CoA} + \text{NADH} + \text{H} + \text{CO}_2$. Esta reacción conduce a la producción de grandes cantidades de ATP (36 moléculas de ATP por cada molécula de Piruvato). El lactato generado puede transformarse en oxaloacetato o Alanina a través de la vía del piruvato o puede utilizarse directamente por los hepatocitos peri portales (60%) para producir glucógeno y glucosa (neo glucogénesis; Ciclo de Cori). El riñón también participa en el Metabolismo del lactato (30%), mediante la neo glucogénesis y la médula renal como productora de lactato⁽²¹⁾.

Durante la hipoxia se inhibe la fosforilación oxidación mitocondrial con el bloqueo de la síntesis de ATP lo que conduce a una disminución de la ATP / ADP y un aumento de la relación NADH / NAD. Una disminución en el índice ATP / ADP induce una acumulación de piruvato, que no puede ser utilizada por estimulación de la fosfofructoquinasa con disminución de piruvato mediante la inhibición de piruvato carboxilasa, Que convierte el piruvato en oxaloacetato. Un Aumento de la relación NADH / NAD también aumenta el piruvato inhibiendo la piruvato deshidrogenasa (PDH) y por lo tanto su Conversión en acetil-CoA. En consecuencia, en consecuencia se utiliza la vía anaeróbica como resultado de una acumulación de Piruvato que se convierte en lactato procedente de alteraciones en el potencial redox. Esta conversión permite la regeneración de algunos NADP, permitiendo la producción de ATP por glicolisis anaeróbica, aunque claramente menos eficiente desde el punto de vista energético (dos moléculas de ATP producido en comparación con 36). Es importante considerar que la modificación del potencial redox inducida por un aumento de la relación NADH / NAD activa la transformación del piruvato en lactato y, en consecuencia, aumenta la relación lactato / piruvato⁽²²⁾.

Durante el choque séptico se presenta la acidosis láctica por alteración entre la disponibilidad y el consumo de oxígeno por debajo del punto crítico de entrega de oxígeno⁽²³⁾.



Fuente: Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic Implications for Diagnosis and Management. *Chest*. 2016;149(1):252-261 ⁽²³⁾.

Según Gualterio Jasso-Contreras y colaboradores los niveles de lactato sérico mayor a 4.9 mmol/L es sensible para pronosticar mortalidad pero con un valor predictivo positivo muy bajo, ya que no todos los pacientes con cifras superiores al valor de corte fallecen, pero tienen un valor predictivo muy alto porque se observó que los valores inferiores a 4.9 mmol/L se relacionan con una baja probabilidad de muerte⁽²⁴⁾.

El Dr. Aletta y colaboradores refieren según su estudio que la elevación de lactato en las primeras 24 horas de ingreso a la UCI está relacionado con incremento de la mortalidad⁽²⁵⁾.

Delta de Co2

El CO₂ se transporta disuelto en sangre, en combinación con proteínas y se disuelve 20 veces más que el oxígeno (O₂). En consecuencia, el aumento de oxígeno reduce la afinidad de Hemoglobina para H⁺ y la concentración de CO₂ en la sangre (Efecto Haldane). El CO₂ se excreta rápidamente de la circulación por difusión pasiva en la membrana alveolo-capilar y su producción a nivel mitocondrial coincide con PCO₂ eliminado durante la ventilación⁽²⁶⁾.

En estudios realizados se demostró una relación entre la acidemia y el aumento del dióxido de carbono venoso (PvCO₂) en pacientes con paro cardiaco. A partir de entonces, los aumentos de la relación del dióxido de carbono venoso-arterial (PvaCO₂) son utilizados en el choque séptico como marcador de hipoperfusión tisular⁽²⁷⁾.

La Pv-aCO₂ identifica a los pacientes sépticos que han sido reanimados de forma inadecuada siendo un biomarcador fidedigno para determinar la disminución de perfusión debido a las alteraciones del flujo sanguíneo e incluso detectar la generación de Co₂ del metabolismo anaerobio⁽²⁸⁾.

En condiciones de hipoxia tisular, hay una generación aumentada de iones H⁺ de una generación excesiva de ácido láctico debido a una aceleración de la glucólisis anaeróbica, y de la hidrólisis de fosfatos de alta energía. Estos iones H⁺ que conforman bicarbonato existentes en las células producirá CO₂ de la generación anaeróbica⁽²⁹⁾.

En condiciones normales, el rango de P (v-a) CO₂ se encuentra entre 2 y 6 mmHg y rangos superiores se encuentran presentes en la falla circulatoria atribuida a una disminución del flujo sanguíneo con incremento del metabolismo y CO₂ anaeróbico, actualmente usado para determinar si existe hipoxia tisular⁽³⁰⁾.

Según la doctora Ocelotl Pérez y colaboradores el incremento persistente de delta CO₂ > 6 mmHg durante más de 12 horas aumenta la mortalidad y por lo tanto es un biomarcador fidedigno para determinar si existe alteración de la microcirculación de los pacientes con choque séptico⁽³¹⁾.

Déficit de base

Dos sistemas de diagnóstico se utilizan comúnmente para interpretar Ácido-base de datos. Uno se centra en la concentración de bicarbonato plasmático y el "anión gap" (AG), y por otro lado el "déficit de base" (BE). En los pacientes con choque séptico hay alteración de los sistemas Buffer entre ellos los "tampones de no bicarbonato" en el plasma sanguíneo son las proteínas plasmáticas y el segundo Es el de fosfato inorgánico (Pi). Entre las Proteínas plasmáticas se encuentra la albúmina sérica que regula el equilibrio químico que determina el estado ácido-base de Plasma, llevando una carga negativa neta variable a valores de pH compatible con la vida. El exceso de base enfoque déficit de base un indicador que se asocia a un incremento de la mortalidad en choque séptico secundario a las alteraciones metabólicas presentes en el choque séptico.

Mutschler y colaboradores plantean la siguiente clasificación de déficit de base

Clase 1	Clase II	Clase III	Clase IV
DB – 2.0 (No Shock)	DB +2.0 a 6.0 (leve)	BD +6 a 10 (moderado)	BD +10 (Severo)

En su estudio se demuestra que esta escala tiene una sensibilidad 76% para pacientes con choque circulatorio y está relacionado directamente con incremento de la mortalidad en estos pacientes⁽³²⁾.

Según Wittayachamnankul y colaboradores la ScVO₂, lactato y delta de PCO₂ son parámetros aceptables para predecir la gravedad y el pronóstico de los pacientes con choque séptico⁽³³⁾.

El estudio realizado por Boulain y colaboradores se encontró que el pH arterial, PaCO₂, SaO₂ arterial y lactato es factible para valorar la falla circulatoria sin embargo se demostró que a estos determinantes les falta precisión así que se necesita de más estudios para corroborar su eficacia⁽³⁴⁾.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La escala de SOFA fue desarrollada por la Sociedad Europea de Cuidado Intensivos en 1994, para generar un puntaje o escala que evaluara la falla orgánica relacionada con la sepsis, los objetivos de este escala incluyen: la capacidad para cuantificar y realizar una descripción objetiva de la disfunción y/o falla en el tiempo en grupos de pacientes e individualmente, conocer mejor la historia natural de la disfunción orgánica y su interdependencia de los diferentes sistemas, así como medir el efecto de nuevas intervenciones sobre la progresión de la falla orgánica⁽¹¹⁾. Sin embargo se sabe que puede existir un estado de choque aun cuando los parámetros evaluados indiquen baja mortalidad; por tal motivo hace que la escala SOFA no sea objetiva para evaluar alteraciones de la microcirculación. Actualmente existen biomarcadores de la microcirculación como el delta de CO₂, el déficit de base, el lactato y la SVO₂ central sirven como biomarcadores de hipoperfusión tisular y que por separado permiten determinar la mortalidad de los pacientes con choque séptico por lo antes escrito de piensa que la suma de estos parámetros se podrá crear una escala pronostica.

Por lo tanto nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿La suma de los biomarcadores de la microcirculación: delta de CO₂, déficit de base, lactato y SVO₂ central son mejores predictores de mortalidad que la escala SOFA en el choque séptico?

6.- JUSTIFICACIÓN

El choque séptico es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos, representa 750.000 casos anuales en EEUU y más de 210.000 de ellos mueren. Actualmente existe la escala de SOFA para determinar la mortalidad en el área de terapia intensiva, sin embargo, esta escala realiza una valoración de los diferentes sistemas. Actualmente se ha demostrado que puede existir un estado de choque aun cuando los determinantes de la macrocirculación no demuestren lesión subyacente. Por lo tanto en este estudio se propone que la suma de los biomarcadores de la microcirculación son determinantes eficaces para predecir la mortalidad y guiar la pauta en el tratamiento del choque séptico.

Existen biomarcadores de la microcirculación que valoran el estado de choque de forma aislada, sin embargo no existen estudios que demuestren que la suma del lactato, Delta de CO₂, SVO₂ central y déficit de base sirvan como factor pronóstico de mortalidad.

Este estudio no tiene duplicación de información.

Magnitud: La importancia de este trabajo es demostrar que los productos de la microcirculación como: Lactato. Déficit de base. Delta de CO₂ Y SVO₂ nos permitan determinar la mortalidad mejor que con el estudio aislado de éstos.

Trascendencia: El siguiente estudio tiene la importancia porque al sumar los productos de la microcirculación además de mejorar la objetividad pronostica, servirá para mejorar el tratamiento del choque séptico.

Vulnerabilidad: No fue vulnerable.

Factibilidad: Se contó con el apoyo del servicio de estadística, estructura, personal y determinación de equipo y procesamiento de biomarcadores.

No tiene repercusiones éticas ni implicaciones políticas según el tratado de Helsinki: La investigación médica se realizó con los principios científicos y éticos aceptados y fue apoyado en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, El proyecto y el método de todo estudio se describieron claramente y se justificaron en un protocolo de investigación.

7.- HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo

La suma de los biomarcadores de la microcirculación: delta de CO₂, déficit de base, lactato y SVO₂ central son mejores predictores de mortalidad que la escala SOFA en el choque séptico.

Hipótesis Alterna

La suma de los biomarcadores de la microcirculación: delta de CO₂, déficit de base, lactato y SVO₂ central no son mejores predictores de mortalidad que la escala SOFA en el choque séptico.

8.- OBJETIVOS

General

a) Demostrar que la suma de los biomarcadores de la microcirculación: delta de CO₂, déficit de base, lactato y SVO₂ central son mejores predictores de mortalidad que la escala SOFA en el choque séptico.

Específicos

- 1: Conocer que género tiene mayor afectación en el choque séptico.
- 2: Conocer que grupo de edad tiene mayor incidencia en el choque séptico.
- 3: Establecer las comorbilidades más comunes en el paciente con choque séptico.
- 4: Establecer las principales causas de choque séptico en la terapia intensiva.
- 5: Confirmar si la suma de los Biomarcadores se correlacionan con los días de estancia hospitalaria
- 6: Establecer si el Déficit de base es un biomarcador confiable de hipoperfusión tisular.
- 7: Conocer si las alteraciones del Delta de CO₂ están relacionadas con alteración en la hipoperfusión tisular.
- 8: Determinar si las alteraciones de lactato está relacionado con incremento en la mortalidad en paciente con choque séptico.
- 9: Valorar si la SVO₂ central es un marcador fidedigno en la microcirculación.
- 10: Determinar los días de estancia en la UCI en pacientes con choque séptico.

9.- MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se programó para realizarse en la UCI del Hospital General La Villa de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en un periodo comprendido del 2014 a Julio del 2017.

Se trata de un estudio comparativo, ambispectivo, observacional y descriptivo que requirió la valoración de expedientes desde el año 2014 para obtener las gasometrías arterial y venosa central de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al ingreso de la terapia intensiva, a partir del año 2017 a todos los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva se les realizo toma de gasometría arterial y venosa central previa asepsia y antisepsia con colocación de guantes, bata y cubre bocas estéril con técnica de Seldinger en el caso de la gasometría arterial las cuales fueron tomadas de forma simultanea tiempo y fueron procesadas en el mismo equipo de gasómetro. Los resultados obtenidos (lactato, delta de Co₂, Déficit de Base y ScVO₂) se plasmaron en la hoja de recolección de datos, se tomó en cuenta los días de estancia hospitalaria así como el género, edad, comorbilidades, días de estancia en la UCI y etiología del choque séptico.

Los pacientes se dividieron en género masculino y femenino, los resultados obtenidos se colocaron en una gráfica de pastel y posteriormente se determinó la edad de estos dos grupos de pacientes con cálculo de medidas de tendencia central.

Se agrupo en una gráfica de pastel aquellos pacientes que presentaron comorbilidades al ingreso a la UCI y se clasifico en grafica de barras las principales comorbilidades y las principales etiologías de choque séptico.

Una vez que se obtuvieron estos datos se le dio un puntaje por cada uno de los Biomarcadores basándose en estudios realizados anteriormente y se realizó una nueva escala de valoración donde se integraron los Biomarcadores la cual fue llamada "Escala de Biomarcadores de microcirculación" (EBM) y de acuerdo al puntaje obtenido se le asignó un porcentaje de mortalidad el cual se comparó con la mortalidad de la escala de SOFA ya predeterminada para pacientes con choque séptico.

En el grupo de pacientes que se dieron de alta por mejoría, se calculó el porcentaje de mortalidad en un periodo de 30 días según la escala de SOFA y la Escala de Biomarcadores de Microcirculación (EBM) y se dio un porcentaje de mortalidad según el puntaje correspondiente.

Los resultados obtenidos de estas escalas se agruparon en gráficas de correlación de Pearson como variables cuantitativas, en el eje de las abscisas se colocaron los días de estancia hospitalaria y en el eje de las ordenadas el puntaje obtenido.

Posteriormente se realizó una asociación con escalas de Pearson entre el puntaje obtenido en las escalas con el porcentaje de mortalidad de cada una de las escalas obteniendo una correlación lineal en las dos escalas sin embargo se realizó tablas de correlación entre la Escala de SOFA y EBM con el porcentaje de mortalidad en un periodo de 30 días.

Área de investigación

Clínica.

Definición del Universo

Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron a la terapia intensiva con el diagnóstico de choque séptico.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con hepatopatía crónica.
- Pacientes con cardiopatía crónica.
- Pacientes con nefropatía crónica.
- Pacientes con consumo crónico de fármacos que produzcan Hiperlactatemia.
- Pacientes con patrón obstructivo y restrictivo crónico.

Criterios de interrupción

- No se identificaron.

Criterios de eliminación

- Traslado a otra unidad.

Definición de variables

Variables independientes:

- Pacientes con el diagnóstico de choque séptico que ingresaron a la terapia intensiva.

Variable dependiente

- Biomarcadores de la microcirculación (Lactato arterial, Delta de Co₂, SVO₂, Déficit de base)

Variable	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Choque séptico	Independiente	La sepsis se define como aquella disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una respuesta desproporcionada del huésped a un proceso infeccioso, mientras el choque séptico es un subconjunto de la sepsis asociado a una disfunción circulatoria, celular y metabólica con un riesgo mayor de mortalidad	Cualitativa nominal	Presente
Lactato	Dependiente	Producto de la respiración anaeróbica	Cualitativa ordinal mosm/dl	0: 1-2.9 P. 1: 3-3.9 P. 2: 4-5.9 P. 3: + 6. P.
Delta de Co ₂	Dependiente	Sangre Medida indirecta de oxigenación tisular tomada de la aurícula derecha	Cualitativa ordinal mmHg	0: 6-9 P. 1: 9-11 P. 2: 12-14 P. 3: + 15 P.
Déficit de base	Dependiente	Es la cantidad de base requerida para volver el PH de la sangre de un individuo al valorar de 7.4. en 1000 de una solución	Cualitativa ordinal mEq/l	0: -2 P. 1: -2 a -6 P. 2: -6 a -10 P. 3: + 10 P.

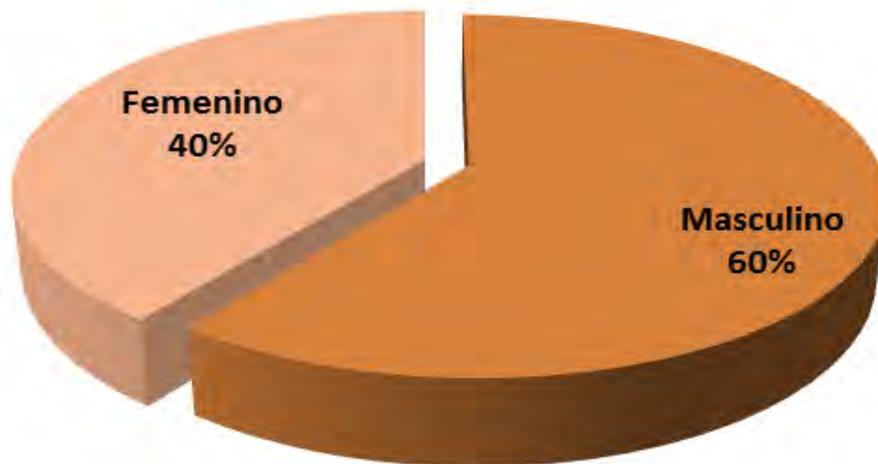
SVO2	Dependiente	Sangre Medida indirecta de oxigenación tisular tomada de la aurícula derecha	Cualitativa ordinal %	0: +70%. P. 1: 70-50 % P. 2: 30-50 % P. 3: 30- 25% P. 4:- 25% P.
Escala de SOFA	Dependiente	Escala para cuantificar la mortalidad de los paciente al ingreso a la terapia intensiva	Cualitativa nominal	Falla pulmonar. Coagulopatía. Falla hepática. Falla cardíaca. Deterioro Neurológico. Falla Renal
Edad	De control	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa discontinua	Puntaje
Genero	De control	identidad sexual de los seres vivos	Cualitativa nominal	Puntaje.
Comorbilidad	De control	Trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	Cualitativa nominal	Puntaje.
Días de estancia	De control	Promedio de día en un hospital	Cuantitativa discontinua	Puntaje.
Mortalidad	De control	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cuantitativa discontinua	Puntaje.

10.- ANALISIS DE RESULTADOS

Para realizar este estudio se incorporaron pacientes que ingresaron a la terapia intensiva del Hospital General La Villa de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México con los diagnósticos de choque séptico en un periodo comprendido del 2014 a Julio del 2017.

Se obtuvo un total 63 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de los cuales [45 pacientes (60 %)] pertenece al género masculino y [25 paciente (40%)] (Figura 1).

Figura 1. Género



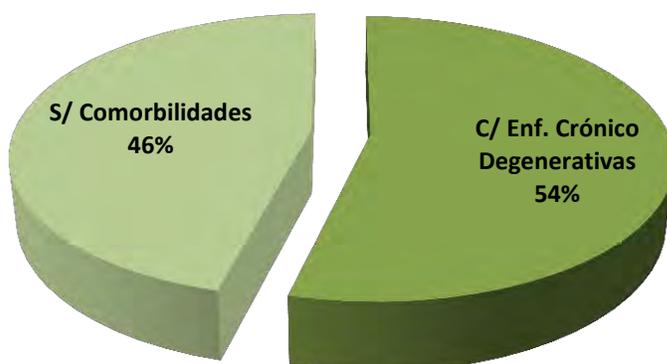
FUENTE: Hoja de recolección de datos

De acuerdo a la edad de los pacientes del género masculino se encontró un rango de edad máximo de 77 y mínimo de 19 con un intercuartil de 25, media 44, mediana 53, moda 60, DS 15.35. Obteniendo una varianza 285.33, El grupo de pacientes con género femenino se obtuvo un grupo máximo de edad de 75 años y un mínimo de 27 años con un rango intercuartil de 48 media:48. Mediana 55, Moda 40 y desviación estándar 14.02 así como una varianza 196.6 (Cuadro 1).

Cuadro I. Estadística Descriptiva por género		
Prueba estadística	Masculino	Femenino
Rango intercuartil	25	20.75
Media	44	48
Mediana	53	55
Moda	60	40
DS	15.35	14.02
Varianza	235.83	196.6
Rango	58	48
Mínimo	19	27
Máximo	77	75

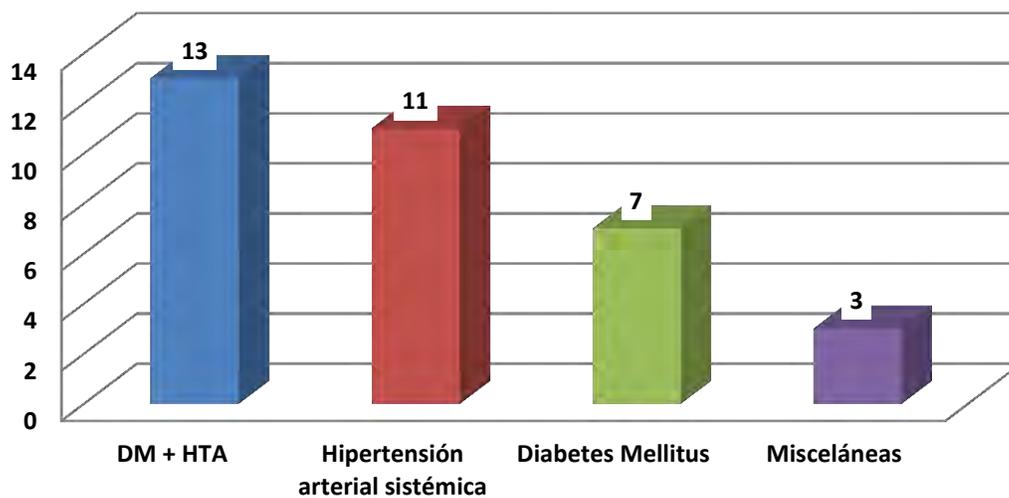
FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 2. Promedio de Comorbilidades



FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 3. Principales Comorbilidades

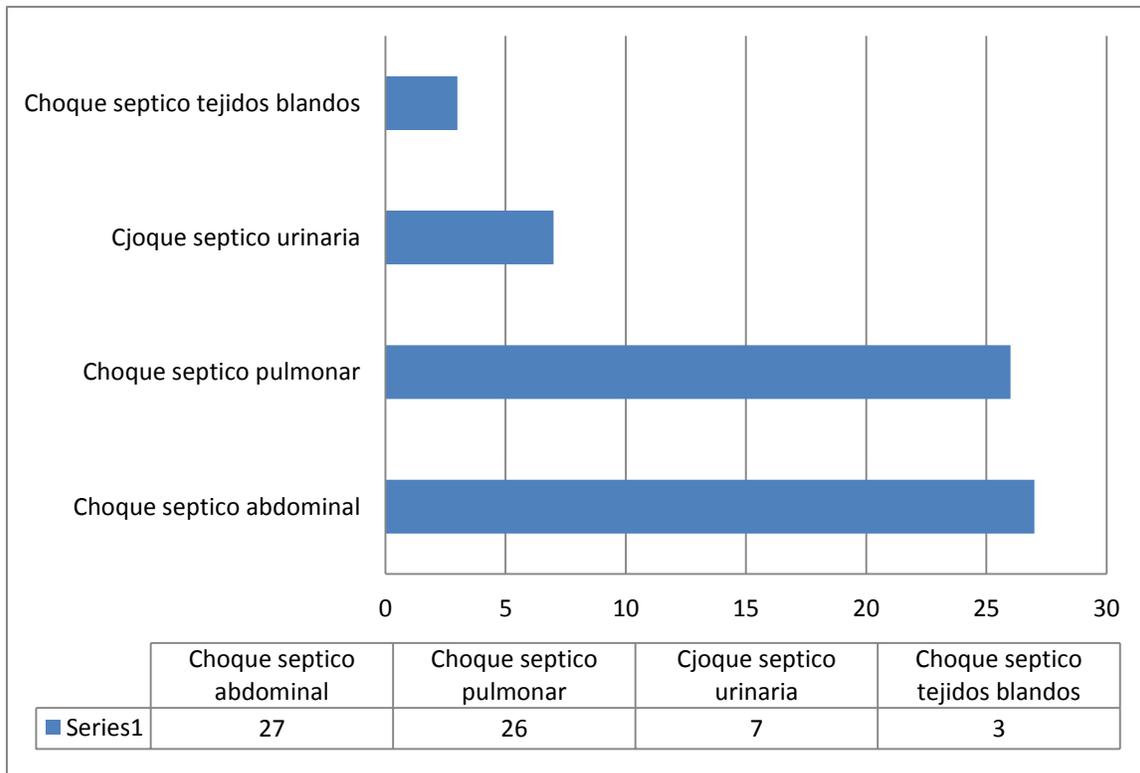


FUENTE: Hoja de recolección de datos

Los 63 pacientes que se incluyeron en el estudio se encontró que 29 pacientes (46%) no contaba con comorbilidades asociadas y 34 pacientes (54%) padecían enfermedades crónico degenerativas (Figura 2), el grupo que presentó diabetes e hipertensión arterial sistémica al ingreso a la UCI corresponde a 13 pacientes (38%) seguido de aquellos que sólo presentaron hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus como entidades separadas (11 pacientes [32 %]) y 7 pacientes (20%), respectivamente (Figura 3).

Las principales etiologías de los pacientes que ingresaron a la UCI con el diagnóstico de choque séptico fueron de origen abdominal con 27 pacientes (43 %), seguido de etiología pulmonar con 26 pacientes (41%), urinario con 7 pacientes (11%) y tejidos blandos con 3 pacientes (5%) (Figura 4).

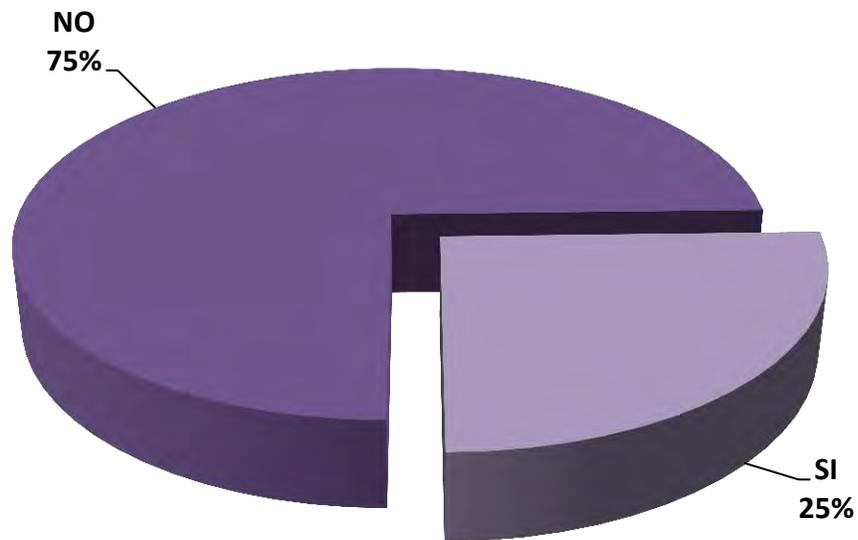
Figura 4. Etiología del Choque séptico



FUENTE: Hoja de recolección de datos

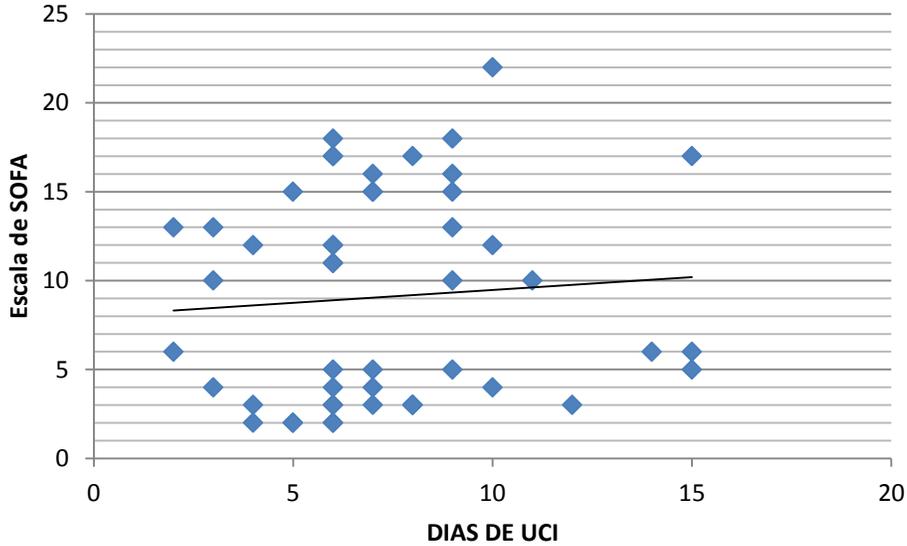
Los pacientes se dividieron en dos grupos. En el primero se incluyeron aquellos paciente que fueron dados de alta por mejoría de la unidad de la terapia intensiva [47 pacientes (75%)] y los que fueron egresados por defunción [16 pacientes (25%)] (Figura 4).

Figura 5. Mortalidad



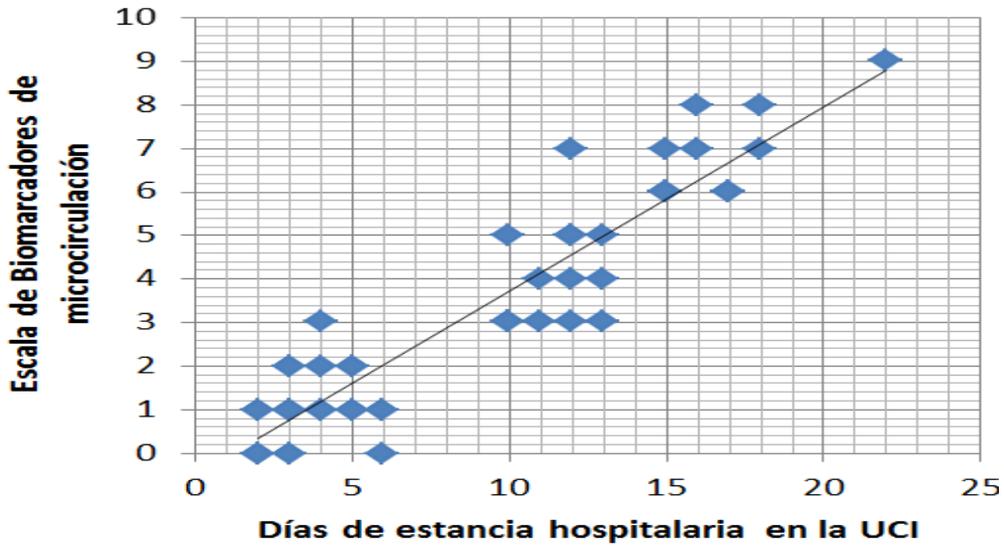
FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 6. Correlación Días Estancia UCI vs Escala SOFA
(r = - 0.078)



FUENTE: hoja de recolección de datos

Figura 7. Correlación Días Estancia UCI vs Escala de Biomarcadores
(r = - 0.932)

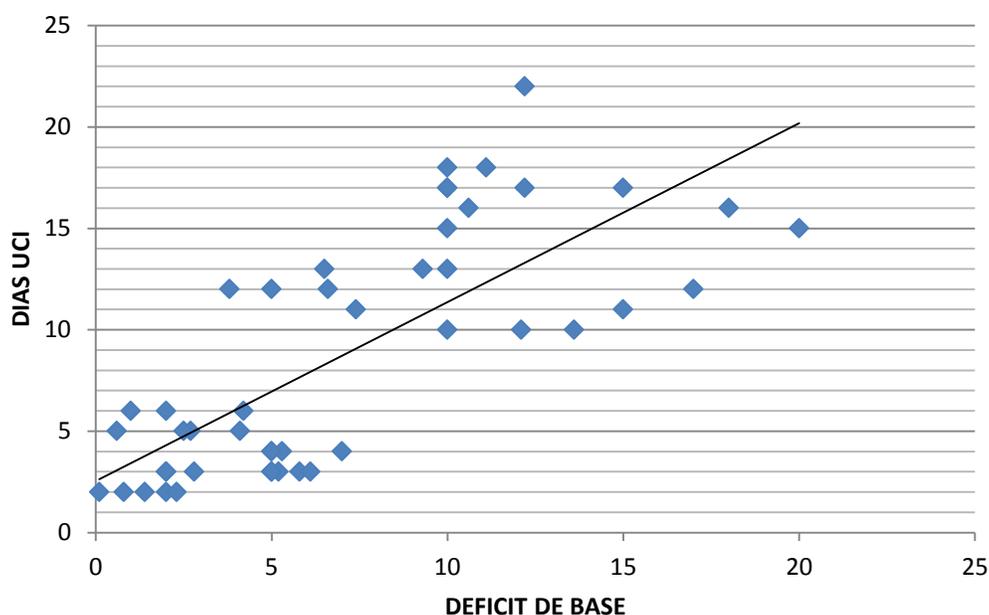


FUENTE : Hoja de recolección de datos

De acuerdo a la gráfica de Pearson de la escala de SOFA correlacionada con los días de estancia hospitalaria en la UCI se observa una dispersión con una $(r=0.078)$ a diferencia de la Escala de Biomarcadores de la Microcirculación en la cual se observa una tendencia de dispersión lineal ascendente $(r=0.932)$ (Figuras 5 y 6).

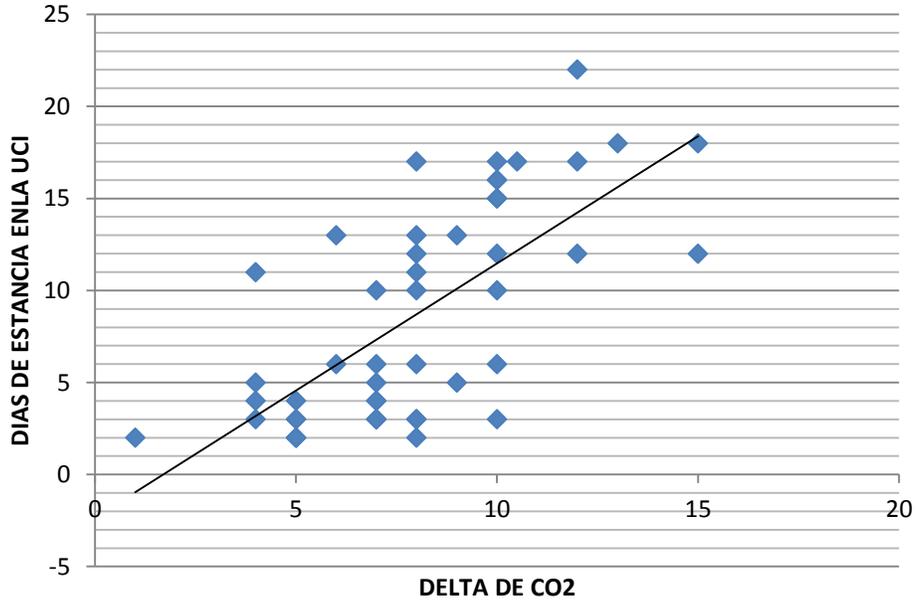
Los resultados de los biomarcadores la microcirculación (Déficit de base, delta de Co_2 , lactato y ScVO_2) tuvieron correlación con los días en UCI por separado encontrando una r mayor a 0 y menor a 1 que demuestra una correlación lineal en todos los casos, como se muestra en las figuras 7, 8, 9 y 10.

**Figura 8. Correlación Días Estancia UCI
vs Déficit de Base
($r = 0.756$)**



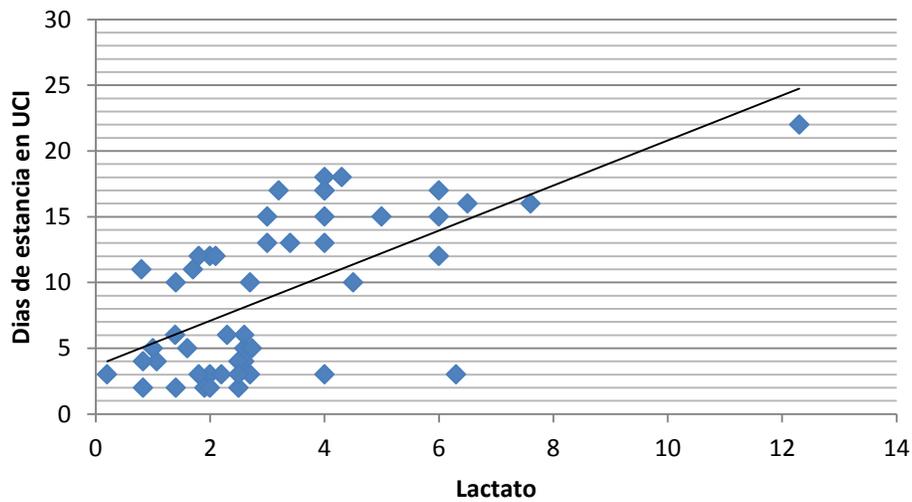
FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 9. Correlación Días Estancia UCI vs DELTA de CO2
(r = 0.688)



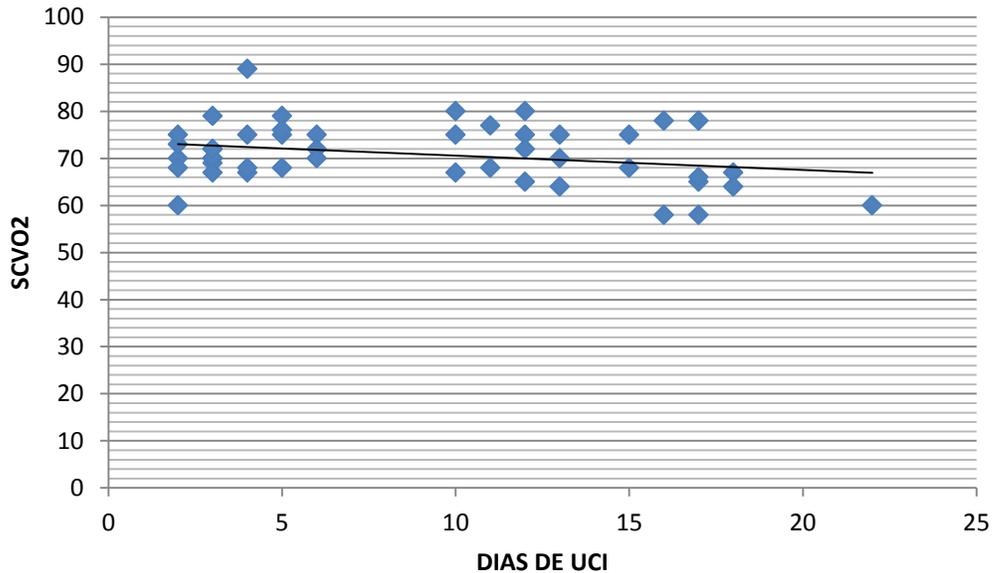
FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 10. Correlación Días Estancia UCI vs Lactato
(r = 0.629)



FUENTE: Hoja de recolección de datos

**Figura 11. Correlación Días Estancia UCI
vs ScVO2
(r = - 0.286)**

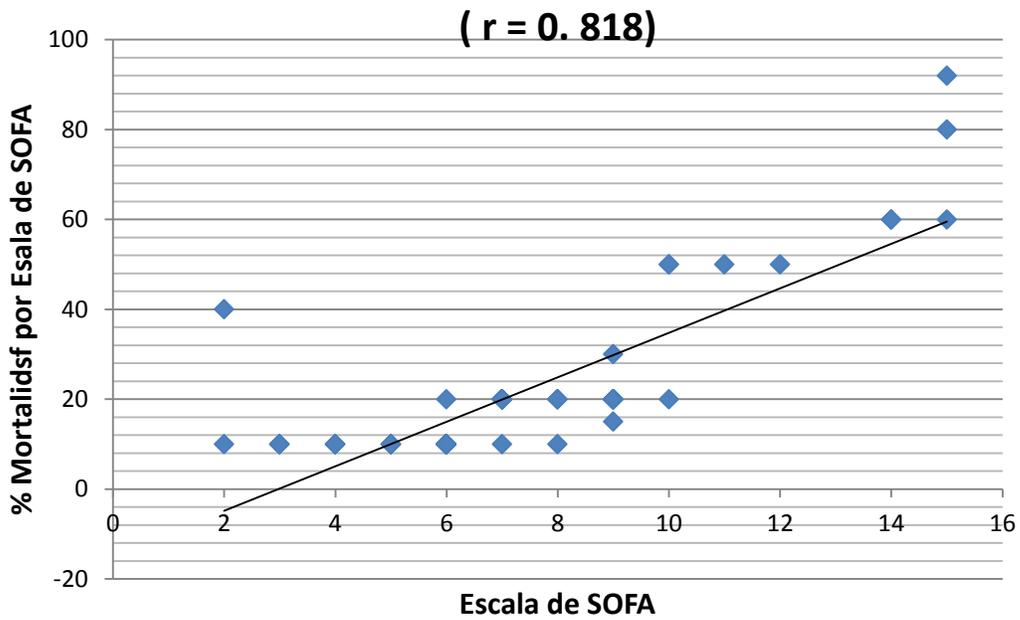


FUENTE: Hoja de recolección de datos

De acuerdo a estos resultados se encontró que el aumento del déficit de base tiene una mayor correlación con los días de estancia en la UCI con una (r= 0.756) seguido del delta de CO2 (r= 0.688), lactato (r= 0.629) y ScVo2 (r=0.286) (Figura: 7,8, 9 y 10).

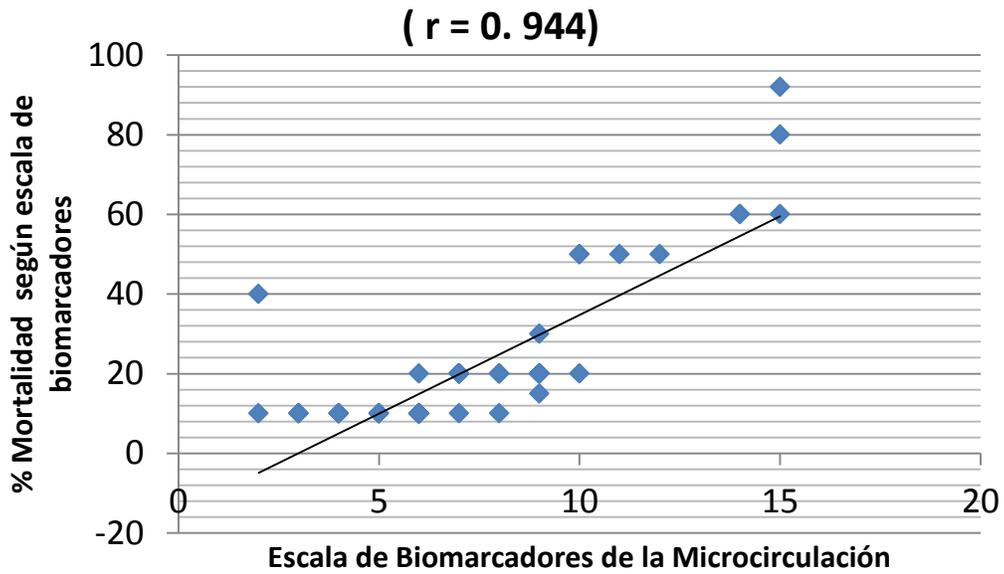
Se observó mayor correlación con el porcentaje de mortalidad en la Escala de Biomarcadores de Microcirculación con una r=0.944, en comparación con la escala de SOFA que presentó r= 0.818 (Figura 11 y 12).

Figura 11. Correlación Escala de SOFA vs % Mortalidad por Escala de SOFA



FUENTE: Hoja de recolección de datos

Figura 12. Correlación Escala de Biomarcadores vs % Mortalidad por Escala de Biomarcadores



FUENTE: Hoja de recolección de datos

Cuadro 2. Sensibilidad y Especificidad de escalas de SOFA y EBM.

Escala de SOFA	Mortalidad		TOTAL
	muerto	sano	
Positivo	1	6	7
Negativo	15	41	56
TOTAL	16	47	63

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidad} &= (a / a + c) \times 100 && 0,0625 && 6.25\% \\ \text{Especificidad} &= (d / b + d) \times 100 && 0,8723 && 87.23\% \\ \text{VPP} &= (a / a+ b) \times 100 && 0.142 && 14.28\% \\ \text{VPN} &= (c / c+ d) \times 100 && 0.267 && 26.78\% \end{aligned}$$

Escala de EBM	Mortalidad		TOTAL
	muerto	sano	
Positivo	16	11	27
Negativo	0	36	36
TOTAL	16	47	63

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidad} &= (a / a + c) \times 100 && 1 && 100\% \\ \text{Especificidad} &= (d / b + d) \times 100 && 0.76 && 76\% \\ \text{VPP} &= (a / a+ b) \times 100 && 0.592 && 59.25\% \\ \text{VPN} &= (c / c+ d) \times 100 && 0 && 0 \end{aligned}$$

FUENTE: Hoja de recolección de datos

La escala de SOFA es poco sensible y más específica para predecir mortalidad, sin embargo, la escala EBM resultó con sensibilidad del 100% y especificidad del 76% para pronosticar la muerte.

11.- DISCUSIÓN.

El choque séptico es una entidad patológica en la cual el género masculino tiene una mayor predisposición de generar alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias según la literatura internacional⁽⁴³⁾. En comparación con los resultados obtenidos en este estudio donde se corrobora estos resultados ya que de los 63 pacientes que ingresaron a la terapia intensiva con el diagnóstico de choque séptico 45 pacientes pertenecían al género masculino que representa al 60% de la población estudiada.

En relación con el grupo de edad, se encontró un rango de 19 a 79 años de edad, lo cual difiere de la edad de presentación que se observa en otros estudios ^(35, 36,37). Sin embargo, el presente estudio incluyó pacientes con patología traumática (pacientes jóvenes), por lo cual se amplió el rango de edad.

Greg y colaboradores refieren en su estudio que las comorbilidades más frecuentes asociadas al choque séptico son la diabetes y la hipertensión⁽³⁾ corroborando estos resultados con los obtenidos en nuestro estudio donde se encontró una mayor prevalencia en pacientes que presentaron estas dos patologías de forma simultánea.

La causa más frecuente de choque séptico en la UCI del Hospital General La Villa fue de origen abdominal, seguido del origen pulmonar, esto difiere de estudios previos, los cuales refieren que la causa más frecuente de choque séptico es el origen pulmonar⁽⁴²⁾. Esta situación se originó porque en este estudio se incluyó pacientes con trauma de abdomen que durante su estancia hospitalaria se agregó un proceso infeccioso por el cual se solicitó el ingreso a la terapia intensiva.

En el área de terapia intensiva el choque séptico representa una de las patologías con mayor mortalidad por alteraciones de la macro y microcirculación secundario a un proceso infeccioso que lleva al paciente a la hipoperfusión tisular⁽⁴⁾. En comparación con este estudio en donde se tomaron en cuenta a 63 pacientes de los cuales 16 pacientes fallecieron durante su estancia hospitalaria en la UCI representando un 25% de los pacientes que ingresaron a la terapia intensiva con el diagnóstico de choque séptico.

En el choque séptico hay pérdida de la homeostasis secundario a alteraciones de la microcirculación como se refiere por Yasser Sakr y colaboradores⁽⁴¹⁾. Sin embargo actualmente Seymour y colaboradores refieren que la escala de SOFA Y q SOFA se pueden utilizar para valorar el ingreso a la terapia intensiva así como determinar la mortalidad en los pacientes con el diagnóstico de choque séptico ⁽³⁹⁾,

que a diferencia de este estudio en el cual se demostró que la escala de SOFA es poco sensible para pronosticar mortalidad en comparación con la escala de EBM puede ser usada para determinar los días de estancia en la UCI y predecir la mortalidad de forma más sensible que la escala de SOFA.

Según Vincent y colaboradores la valoración de la macrocirculación pueden no predecir adecuadamente alteraciones circulatorias mediante la evaluación de la hemodinámica global y puede persistir un estado de choque aun cuando las variables globales se encuentran dentro de parámetros normales. La persistencia de alteraciones microcirculatorias puede estar asociada con el desarrollo de DOM, por lo tanto, se requiere de la valoración de marcadores de la microcirculación para poder tratar a los pacientes y así disminuir la morbilidad en los pacientes con el diagnóstico de choque séptico⁽⁴⁵⁾. En concordancia con este estudio en los que se evaluó biomarcadores de la microcirculación y se demostró que las alteraciones de estos biomarcadores están directamente correlacionados con incremento de la mortalidad así como los días de estancia hospitalaria y por lo tanto se pueden utilizar para determinar la mortalidad de los pacientes con el diagnóstico de choque séptico.

Entre los Biomarcadores de microcirculación se encuentran el lactato, déficit de base, delta de CO₂ Y SVO₂ según refieren Becker y colaboradores⁽⁵⁾ los cuales fueron tomados de referencia en este estudio para valorar la mortalidad en los pacientes con choque séptico.

Mutschler y colaboradores, demostraron que el déficit de base está relacionado directamente con falla circulatoria. Por ello propusieron una escala de hipoperfusión en base a éste biomarcador, que mostró una sensibilidad del 75%⁽³⁰⁾. El presente estudio demostró correlación directa significativa del incremento del déficit de base con los días de estancia en UCI.

En el presente trabajo, se encontró una relación directa de cada uno de los biomarcadores de la microcirculación con los días de estancia en la UCI, sin embargo, el biomarcador que tuvo una r con mayor significancia fue el déficit de base. Se han realizado diversos estudios como el de Wittayachamnankul y colaboradores en donde se compara la utilización de biomarcadores (ScVO₂, lactato y delta de PCO₂), observando que éstos son fidedignos para predecir la gravedad y el pronóstico de los pacientes con choque séptico⁽³²⁾.

El incremento del delta de PaCO₂ tuvo una relación directa con el incremento de los días de estancia hospitalaria. En concordancia con los estudios de Ocelotl Pérez y colaboradores que demuestran que el incremento persistente de delta CO₂ > 6 mmHg durante más de 12 horas aumenta la mortalidad y, por lo tanto, es

un biomarcador fidedigno para determinar si existe alteración en la microcirculación de los pacientes con choque séptico⁽²⁹⁾.

Cuschieri y colaboradores refieren en su artículo que el incremento del delta del Co2 está relacionado con falla circulatoria, hipovolemia así como la sepsis⁽⁴⁰⁾.

Comparado con este estudio se demostró que el incremento del delta de Co2 está relacionado no solo con la mortalidad del paciente en la terapia intensiva, está relacionado con los días de estancia hospitalaria sin embargo entre las patologías que podrían alterar este resultado se encuentran los pacientes con los diagnósticos de EPOC o insuficiencia cardiaca motivo por el cual se necesita asociar con otros biomarcadores que puedan dar un valoración más fidedigna

En la campaña de sobreviviendo a la sepsis, publicada en el año 2012, los primeros biomarcadores que se tomaron en cuenta en la reanimación del paciente con choque séptico fue el lactato y ScVO2 con el fin de establecer metas en la reanimación de pacientes con sepsis en el áreas de cuidados críticos⁽¹⁶⁾.

Sin embargo en el año 2014 se publicó el estudio de ARISE, ProCCES y posteriormente en el año 2015 el estudio ProMISe donde se comparó la reanimación guiada por metas con la reanimación no convencional demostrando que no había mejoría de la mortalidad en aquellos pacientes que fueron reanimados según las pautas propuestas por el Dr. Dellinger y colaboradores poniendo en duda la validez los biomarcadores como ScVO2 y lactato^(16, 35, 36,37), resultados que difieren de este estudio ya que la mortalidad y los días de estancia hospitalaria están en relación directamente con la ScVo2 y el lactato.

En el año 2016 Shankar-Hari y colaboradores plantean una nueva definición de choque séptico refiriendo que se trata de un subconjunto de la sepsis en el cual hay alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias caracterizado por hipotensión que requiere de vasopresor para mantener una presión arterial media igual o mayor a 65 con incremento persistente de lactato sérico mayor a 2 mmol/l después de una reanimación adecuada con líquidos⁽³⁸⁾ en comparación con los resultados obtenidos en este estudio concordamos que la elevación de lactato es de vital importancia para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con choque séptico sin embargo no se puede tomar como una valor aislado ya que hay patologías de base que van desde desordenes genéticos, comorbilidades asociadas así como medicamentos que pudieran alterar la medición del lactato y que en determinado momento pudiera disminuir la especificidad de la prueba por tal motivo nosotros planteamos que además de la medición del lactato se necesitan medir otros biomarcadores para disminuir el sesgo y hacer una predicción más fidedigna de la mortalidad.

En la campaña de sobrevivir a la sepsis del 2016 hacen referencia a la definición y las pautas de tratamiento propuestas por Shankar-Hari y colaboradores carecen de validez por haberse fundamentado en los estudios que se realizaron en el año 2001, Definiendo el choque séptico como el subconjunto de la sepsis asociado a una disfunción circulatoria, celular y metabólica con un riesgo mayor de mortalidad⁽¹⁾, en concordancia con este estudio en el cual se demostró que se requiere de la determinación de Biomarcadores de la microcirculación para descartar disfunción celular y metabólica para establecer las bases en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Posterior a la publicación de estas guías internacionales, se han publicado estudios que relacionan los niveles de lactato con la mortalidad de los pacientes con choque séptico. En el estudio del Dr. Aletta y colaboradores⁽²⁵⁾, demostró una tendencia al incremento de la mortalidad en aquellos pacientes con reporte de lactato mayor a 2 mmol/l, que se correlaciona con el presente estudio donde se encontró que niveles de lactato mayor a 2 mmol presentan una relación directa con los días de estancia en la UCI e incremento de la mortalidad.

Además del lactato la disminución de la ScVO₂ se correlaciona con aumento de la mortalidad en pacientes con choque séptico como se menciona en el estudio de Ducrocq y colaboradores⁽¹⁹⁾. En comparación con este estudio, que se demostró que existe una correlación directa entre la ScVO₂ con los días de estancia en la UCI, sin embargo, se encontró que de los biomarcadores estudiados, la ScVO₂ fue la que obtuvo una menor correlación, lo cual coincidió con la literatura universal.

A diferencia del estudio realizado por Boulain y colaboradores que refieren que aún se necesitan de realizar más estudios para que se pueda determinar si estos biomarcadores de microcirculación son específicos⁽³³⁾. En este estudio, se dio un puntaje a cada uno de los biomarcadores de microcirculación y se le asignó un porcentaje de mortalidad en base a estudios previos. Se agruparon en una nueva escala llamada Escala de Biomarcadores de Microcirculación (EBM) la cual demostró que el incremento del puntaje se relaciona con incremento de los días de estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad en los pacientes con choque séptico.

Entre las condiciones que pudieron sesgar este estudio, se encuentran las patologías de base que alteran la medición del lactato, déficit de base, delta de CO₂, y SvCO₂, sin embargo, se agrupó estas variables para dar una valoración más fidedigna que se correlacionó directamente con el incremento de los días de estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes con choque séptico^(19,40).

12.- CONCLUSIONES

1: Se encontró que la capacidad de pronosticar la muerte, la cual es más significativa en la escala de SOFA es poco sensible y más específica sin embargo la escala de EMB resulto con una sensibilidad del 100% para pronosticar la muerte con una especificidad del 76%. Por lo que se considera una escala válida para determinar el porcentaje de mortalidad en la terapia intensiva.

2: El choque séptico es una entidad patológica en la cual el género masculino tiene una mayor predisposición de generar alteraciones metabólicas, celulares y circulatorias.

3: El grupo de edad de presentación del choque séptico va 17 a 77 años de edad.

4: Las comorbilidades más frecuentes asociadas al choque séptico son la diabetes y la hipertensión arterial sistémica presentándose más frecuentemente de forma simultánea.

5: La principal etiología de choque séptico es el de origen abdominal seguido del pulmonar.

6: Los pacientes con el diagnostico de choque séptico no superaron los 30 días de estancia en la terapia intensiva con un porcentaje de mortalidad del 25%.

7: La suma de los Biomarcadores de microcirculación (Déficit de base, delta de Co2, lactato y ScVO2) se correlacionan directamente con los días de estancia hospitalaria a diferencia de la escala de SOFA que tiene una menor correlación estadística.

8: El incremento del Déficit de base es un biomarcador confiable de hipoperfusión tisular y puede servir como un determinante de mortalidad en pacientes con choque séptico

9: El incremento del Delta de CO2 mayor a 6 mmHg está relacionado con alteración en la hipoperfusión tisular así como incremento de días de estancia en la UCI.

10: La elevación de lactato está relacionada con los días de estancia hospitalaria y el incremento de la mortalidad en la UCI

11: La ScVO₂ es un marcador fidedigno en la microcirculación ya que su elevación se asoció a un incremento de los días de estancia hospitalaria y a mortalidad en pacientes con choque séptico.

13.- PROPUESTAS

El choque séptico es una de las entidades que ha despertado mayor interés en los últimos años por incremento de la mortalidad de los pacientes que ingresan a la terapia intensiva por ello han surgido diversas propuestas diagnósticas y terapéuticas para enfrentar esta problemática mundial que tiene un impacto cada vez mayor por el surgimiento de bacterias multidrogaresistentes que merman el pronóstico de los pacientes y que representan un impacto en el presupuesto per capital de todos los países, por tal motivo se planteó el uso de la escala pronostica de SOFA como una herramienta para elegir a los pacientes candidatos a ingresar a la terapia intensiva sin embargo por los resultados obtenidos en este estudio se propone se utilice la EBM como escala pronostica y terapéutica en los pacientes que ingresan a la terapia con el diagnostico de choque séptico ya que además de determinar la mortalidad nos da un panorama global del paciente y nos sirve para determinar los días de estancia en la terapia intensiva en este tipo de patologías permitiéndonos tratar de forma oportuna a los pacientes con choque séptico y guiar la reanimación de acuerdo a metas de microcirculación y así individualizar el tratamiento a seguir con cada uno de los pacientes.

Se propone continuar con esta línea de investigación para poder recolectar una mayor muestra y realizar este estudio en múltiples centros de terapia intensiva para confirmar su efectividad en el paciente critico así como comparar su validez y pueda ser aplicada la escala de EMB en todos los centros hospitalarios como protocolo de ingreso.

Una vez demostrada la importancia de los biomarcadores de microcirculación y el impacto que tienen en los días de estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes con el diagnostico de choque séptico se espera que en futuros estudios se utilice la escala de EMB para valorar la perfusión tisular de otros choques como el cardiogénico

14.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1: Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2016 jun;1-74.
- 2: Cecconi M, Backer DD, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care. *Intensive Care Med.* 2014;40: 1795–1815.
- 3: Greg SM, Mannino MD, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-1554.
- 4: Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* 2016;353:1585.
- 5: Backer DD, Ortiz JA and Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Crit Care.* 2010;16:250–254.
- 6: Drost EM, Kassabian G, Meiselman HJ, et al. Increased rigidity and priming of Polymorphonuclear leukocytes in sepsis. *Am J Respir Crit. Care Med.* 1999;159:1696–1702.
- 7: Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014;40:463- 75.
- 8: Lukewicha MK, Rogersb RC, Lomaxc AE. Divergent neuroendocrine responses to localized and systemic inflammation. *Seminars in Immunology.* 2014 Jun;1-7.
- 9: Lu B, Wang H, Andersson U, Tracey KJ. Regulation of HMGB1 release by inflammasomes. *Protein & Cell.* 2013;4(3):163–167.
- 10: O'Neill LA, Golenbock D and Bowie AG. The history of Toll-like receptors redefining innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2013;13:453-460.
- 11: Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, and Ince C. From Macrohemodynamic to the Microcirculation. *Hindawi.* 2013Jun;1-7.
- 12: Corstian AU, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE et al. The Microcirculation in Health and Critical Disease. 2014;51(2):161-170.
- 13: Krafft P, Steltw H, Hiesmayr M, Klitscha W, and Hamnerle AE. Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically Ill Septic Shock Patients The Role of Defined Events. *Chest.* 1993;103(3):900-903.
- 14: Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 1987;13: 223-229.
- 15: Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Claud et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Critical Care.* 2011 July:1-6.
- 16: Dellinger RP; Levy MM, Rhodes A, AnnaneA, Gerlach H, Opal SM et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. *Intensive Care Med.* 2012;41(2):1-58.
- 17: Carrillo-ER, Núñez-BJ, Carrillo CJ. Saturación venosa central. Conceptos actuales. *Revista mexicana de anestesiología.* 2007;30(3):165-171.
- 18: Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol.* 2004;558:5–30.

- 19: Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Lactate or ScVo₂ as an endpoint in resuscitation of shock state?. *Critical Care*. 2013;79(9):1049-1058.
- 20: De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:256–261.
- 21: Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Current Opinion in Critical Care* 2006; 12:315–321.
- 22: Friedman G, De Backer D, Shahla M, Vincent JL. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*.1998;24(2):118-123.
- 23: Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic Implications for Diagnosis and Management.*Chest*. 2016;149(1):252-261.
- 24: Tascón GA, Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Critical Care*. 2013 October; 1-10.
- 25: Aletta PI, Houwink, Rijkenberg S, Bosman RJ and van der Voort P. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Critical Care*. 2016;20(56):1-8.
- 26: Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ: Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992;101:509–515.
- 27: Valle´e F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?. *Intensive Care Med*. 2008; 34:2218–2225.
- 28: Zhang Hand Vincent JL. Arteriovenous Differences in PCO₂ and pH are Good Indicators of Critical Hypoperfusion.*Am Rev Respir Dis* 1993;148:867-71.
- 29: Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J.Crit Care Med*. 2016; 5(1): 47-56.
- 30: Ocelotl PR, Ramírez JV, De Jesús B, Cortés MJ, Herrera MB, Mendoza MR. Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico. *RevAsocMexMedCrit y Ter Int*. 2016;30(1):30-42.
- 31: Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Fabian T, Paffrath T et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Critical Care*.2013; 17(42):1-9.
- 32: Mesquidaa J, Borrat X, Lorentec JA, Masipa J y Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva*. 2011;35(8):499-508.
- 33: Wittayachamnankul B, Chentanakij B, Sruamsiri S, Chattipakorn N. The Role of Central Venous Oxygen Saturation, Blood Lactate and Central Venous-to- Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference as a Goal and Prognosis of Sepsis Treatment. *Jornal of Critical Care*. 2016;30:1-34.
- 34: Boulain T, Garot P. Vignon J. Lascarrou, Benzekri D, Dequin F. Predicting arterial blood gas and lactate from central venous blood analysis in critically ill patients: a multicentre, prospective, diagnostic accuracy study. *British Journal of Anaesthesia*.2016;117(3):341–349.

- 35: The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. October 2014:1-11.
- 36: The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. April 2014:1- 11.
- 37: The ProMISe Trial Investigators. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. April 2015: 1301-1311.
- 38: Shankar H, Phillips GS, Levy ML, Seymour CL, Liu VX, Deutschman CS et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
- 39: Seymour CW, Liu XV, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis for the Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*.2016;315(8):762-774.
- 40: Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, Nikolai Pamukov et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31:818–822,
- 41: Sakr Y, Dubois MJ, Backer DD, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825-1831.
- 42: Ambroggio L, Florin TA, Shah SS, Ruddy R, Yeomans L , Trexel J et al. Emerging Biomarkers of Illness Severity: Urinary Metabolites Associated with Sepsis and Necrotizing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Intensive Care*. 2014;21(2):1-25.
- 43: Prasad PA, Shea RE, Shiboski S, Sullivan MC, Gonzales R and Shimabukuro R. Relationship Between a Sepsis Intervention Bundle and In-Hospital Mortality Among Hospitalized Patients: A Retrospective Analysis of Real-World Data. *Intensive Care*. 2017;30(30):1-7.
- 44: Vincent JL, Taccone PS. Microvascular monitoring e Do „global“ markers help?. *Clinical Anaesthesiology*.2016: 399-405.

15. - ANEXOS

Anexo 1

Facultad de Medicina



**Secretaría de Salud de la Ciudad de México
Hospital General la Villa**

Hoja de recolección de datos

Número de Expediente:

Productos de la Biomarcadores de la microcirculación	Resultados
Lactato	
Delta de CO2	
Saturación central venosa de O2	
Déficit de Base	
Genero	
Edad	
Conmorbididades Asociadas	
Etiología del Choque séptico	
Días de estancia en la Terapia intensiva	
SOFA (Sequential Organ Faile Assessment)	
Puntaje	
Mortalidad	
EBM (Escala de Biomarcadores de Microcirculación)	
Puntaje	
Mortalidad	
Alta del servicio	Finado/Vivo

Unidad de Cuidados intensivos

Anexo 2

Escala de Biomarcadores de microcirculación (EBM)

Delta de Co2				
0	1	2	3	
6-8 mmHg	9-11mmHg	12- 14 mmHg	+14 mmHg	
SVO2				
0	1	2	3	4
+70%	70-50%	50-30%	30-25%	-25%
Lactato				
0	1	2	3	
1-2.9mosm/dl	3-4.9mosm/dl	5-6.9 mosm/dl	+7mosm/dl	
Déficit de Base				
0	1	2	3	
-2 Meq/l	-2 a -6Meq/l	-6 a -10Meq/l	+10Meq/l	
Puntaje total:				
Mortalidad:				
Puntaje		Mortalidad		
0-2Puntos		-10 %		
3-5 Puntos		15-20%		
6-8 Puntos		40-60%		
9-11 Puntos		+80 %		
12-13 Puntos		+90 %		

Anexo 3

Escala de SOFA

SCORE SOFA	0	1	2	3	4
Respiración PaO2/FiO2(mmHg)					
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³					
Hígado Bilirrubina (mg/dl)					
Cardiovascular Hipotensión					
SNC Score Glasgow de coma					
Renal Creatinina (mg/dl) o Flujo urinario (ml/dl)					

Puntaje	Mortalidad
0-6	-10%
7-9	15- 20 %
10-12	40-50 %
13-14	50-60 %
15	+ 80 %
15-24	+ 90 %

Puntaje:

Mortalidad: