

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADIENTE VENOARTERIAL DE PCO₂ Y EL
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO ATENDIDOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR.
SILVESTRE FRENK FREUND” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dra. Rocío Velarde Bautista

*Médico Residente en Medicina Crítica Pediátrica
Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI*

Tutores:

Dra. Blanca Jorge Plascencia

*Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva pediátrica,
Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI*

Dr. Horacio Márquez González

*Médico adscrito al servicio de Pediatría
Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI*

Ciudad Universitaria, Cd, Mx., 2018



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.

PROBACION DE EXAMEN PROFESIONAL:

Dra. Blanca Jorge Plasencia

PRESIDENTE

Profesor titular de la residencia de medicina del enfermo en estado crítico

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS

Dra. Roció Cárdenas Navarrete

SECRETARIO

Dirección de educación e investigación

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS

Dra. Roció Cruz Floriano

SINODAL

Medico adscrito de terapia intensiva pediátrica

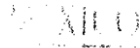
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS

Dra. Bárbara Bolaños Téllez

SINODAL

Medico adscrito de terapia intensiva pediátrica

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI IMSS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Comisiones de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigaciones y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** tipo COLEPRIN

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, DEL IMSS

FECHA 14/09/2017

M.E. BLANCA JORGE PLASENCIA

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADIENTE VENOARTERIAL DE PCO2 Y EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3603-59

ATENTAMENTE

DR. (A). HERMILO DE LA CRUZ YÁNEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

INDICE

<i>Resumen</i>	4
<i>Introducción</i>	5
<i>Planteamiento del problema</i>	14
<i>Objetivos</i>	15
<i>Hipótesis</i>	16
<i>Material y Métodos</i>	16
<i>Variables</i>	18
<i>Descripción General del estudio</i>	20
<i>Calculo del tamaño de la muestra</i>	20
<i>Plan de análisis</i>	21
<i>Recursos humanos, materiales y financieros</i>	22
<i>Aspectos Éticos</i>	22
<i>Resultados</i>	23
<i>Discusión</i>	24
<i>Conclusiones</i>	26
<i>Bibliografía</i>	27
<i>Anexos y tablas</i>	31

RESUMEN

Introducción: El choque séptico representa un importante desafío para la salud. La disminución de la mortalidad asociada a choque séptico se relaciona con el reconocimiento temprano, la resucitación hídrica oportuna y la administración adecuada de los antibióticos. Los objetivos principales del manejo incluyen el mantenimiento de la presión adecuada de la perfusión y la entrega del oxígeno a los tejidos. La evaluación de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico es tema de estudio y debate en la actualidad. La saturación venosa central de oxígeno y el lactato han sido los criterios más utilizados; sin embargo, presentan limitaciones reconocidas. La diferencia veno-arterial de pCO₂ (Δ CvaCO₂) es una variable que puede indicar el estado de perfusión tisular, por lo que su evaluación puede ser útil en estos pacientes.

Objetivo: Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ y el pronóstico de pacientes con choque séptico.

Material y métodos: Estudio de cohorte, ambispectivo, y comparativo. Se incluyeron pacientes de enero del 2014 al 30 de junio de 2017, con diagnóstico de choque séptico. Se consideró grupo expuesto a aquellos pacientes que tuvieron un Δ CvaCO₂ inicial >6mmHg y grupo no expuesto aquellos que tuvieron un nivel inferior a 6mmHg. Se realizó el seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta su egreso de UTIP. **Análisis estadístico:** Se emplearon medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes. Se realizó curva ROC para determinar el mejor punto de corte del Δ CvaCO₂ y se dicotomizó dicha variable para cálculo de riesgo por Razón de Momios así como prueba de Mantel y Haenzel.

Resultados: Se estudiaron un total de 46 pacientes, 26 con Δ CvaCO₂ menor de 6 mmhg y 20 con Δ CvaCO₂ mayor de 6 mmhg, se encontró significancia estadística en la mortalidad (30.8% vs 50%, p 0.05), así como en días de ventilación mecánica (26.9% vs 55%, p 0.05).

Conclusiones: El Δ CvaCO₂ mayor de 6 mmhg se asoció a estancia prolongada y a mayor riesgo de muerte en los pacientes con choque séptico ingresados a la UTIP.

Palabras Clave: Choque séptico, Δ CvaCO₂, ScvO₂, falla orgánica múltiple, lactato sérico.

ANTECEDENTES

Choque es la expresión clínica generalizada de falla circulatoria aguda que resulta en una inadecuada utilización de oxígeno para satisfacer la demanda de la función celular.¹ El choque circulatorio es una condición común en las unidades de cuidados intensivos tanto pediátricas (UCIP) como de adultos (UCI), representando hasta un tercio de los pacientes admitidos al servicio, y se asocia a alta morbilidad y mortalidad.²

Fisiopatológicamente resulta de cuatro potenciales, y no necesariamente exclusivos, mecanismos: hipovolemia (por pérdida de líquidos), factores cardiogénicos (como cardiomiopatías, enfermedades valvulares, miocarditis, o arritmias cardíacas), obstrucción (por embolismo pulmonar, taponamiento cardíaco o neumotórax a tensión), o factores distributivos (por liberación de mediadores inflamatorios por sepsis o anafilaxia).² De estos mecanismos, la causa más frecuente de choque circulatorio es por el tipo distributivo de etiología séptica, con reporte de 62% de los casos, seguido de origen cardiogénico (17%) e hipovolemia (16%).¹

El fallo circulatorio agudo asociado a infección, denominado choque séptico, es la manifestación más severa de sepsis, con un reporte de fatalidad de entre 40% a 50%, que puede alcanzar hasta 80% en algunos estudios extranjeros.¹ En un estudio realizado en México, en el año 2009 en 135 unidades de terapia intensiva de 24 estados, se reportaron 40 957 internamientos anuales, de los cuales 11 183 casos fueron por sepsis (27.3%), con una mortalidad de 30.4% por esta causa.³

El choque séptico se caracteriza por perfusión y oxigenación tisular insuficiente en relación con las necesidades metabólicas. Este desequilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno se debe principalmente a la alteración de la regulación del flujo sanguíneo microvascular como resultado de células endoteliales desreguladas y/o lesionadas. La disfunción endotelial es presumiblemente inducida por productos bacterianos patógenos, mediadores inflamatorios y especies de oxígeno reactivo producido por leucocitos activados. Los daños

celulares y en los tejidos finos están relacionados con la isquemia y también, con la disfunción mitocondrial.¹

MARCADORES DE PERFUSION TISULAR

El estado de choque se caracteriza por un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno globales, dando lugar a una situación de disoxia tisular. La llegada de oxígeno a los tejidos está determinada fundamentalmente por una presión de perfusión del tejido suficiente y por un transporte de oxígeno adecuado (determinado, a su vez, por el gasto cardíaco y el contenido arterial de oxígeno). Cuando la utilización de oxígeno a nivel celular se ve comprometida, los procesos biológicos resultan afectados, dando lugar a un deterioro de la función celular. Este fenómeno, mantenido en el tiempo, condicionará el desarrollo de fracaso multi orgánico, pudiendo provocar incluso la muerte del individuo. De esta forma la perfusión tisular es uno de los parámetros más importantes para estimar el estado de la microcirculación y el aporte de sangre y oxígeno a los tejidos.

El concepto de perfusión tisular y oxigenación celular implica una fina interacción entre procesos anatómicos, fisiológicos y bioquímicos. Entendiéndose por perfusión tisular al suministro adecuado de oxígeno según las necesidades a nivel celular, dependiente del flujo sanguíneo y de la entrega de oxígeno.⁴ Estos procesos interactúan para asegurar que la entrega de oxígeno cumpla o exceda la demanda de oxígeno celular. La competencia con la que estos procesos ocurren es fundamental para el funcionamiento del órgano y, en última instancia, determina la supervivencia del paciente.³

La valoración de la perfusión periférica es esencial para la detección precoz y el control del tratamiento en el estado de choque.^{5, 6} Un objetivo importante de la monitorización hemodinámica es la detección precoz de hipo perfusión y oxigenación tisular deficiente, permitiendo el inicio oportuno de la reanimación, evitando de esta forma la disfunción orgánica. En la insuficiencia circulatoria el flujo sanguíneo se desvía de los tejidos menos importantes (piel, tejido subcutáneo, músculo, tracto gastrointestinal) a órganos vitales (corazón, cerebro,

riñones). Así, la monitorización de la perfusión en estos tejidos menos vitales podría ser un marcador temprano de la hipo perfusión del tejido vital.⁷

En la última década se ha demostrado claramente que la microvasculatura es la región crítica responsable de satisfacer las demandas metabólicas de oxígeno de los tejidos mediante la regulación activa y pasiva de la distribución de glóbulos rojos y plasma a través de órganos individuales. El manejo actual del paciente con sepsis y choque séptico se enfoca en la microvasculatura como el centro de disfunción y fracaso de órganos. El médico intensivista debe considerar la disfunción de la microcirculación cuando los parámetros hemodinámicos globales sugieren una macrocirculación estable a pesar de la persistente disminución de la función orgánica.²⁵

Sin embargo, el monitoreo del estado de la microvasculatura sigue siendo problemático, no existen métodos no invasivos que permitan medir y cuantificar de forma objetiva la perfusión tisular periférica y la oxigenación de los tejidos. Por ello, en la práctica clínica, la valoración de la perfusión tisular periférica en los niños se realiza utilizando mediciones globales convencionales tales como temperatura cutánea, llenado capilar, frecuencia cardíaca (FC), presión arterial (PANI), diuresis (d), variables derivadas del oxígeno, variables derivadas del CO₂, así como los niveles séricos de lactato.⁷ Algunas de estas mediciones son indirectas y/o poco objetivas, como la medición del tiempo del relleno capilar o el gradiente de temperatura central-periférica.^{8,9,10} Recientemente, se han propuesto otros métodos, como la espectrometría cercana al infrarrojo¹¹, el índice de perfusión tisular derivado del pulsioxímetro y la valoración de la microcirculación sublingual con microscopia¹²

- Temperatura cutánea y llenado capilar

En el estado de choque, la disminución global del suministro de oxígeno y la redistribución del flujo sanguíneo causada por el aumento de la vasoconstricción dan como resultado una disminución de la perfusión en los sistemas orgánicos. Algunos órganos, incluyendo el cerebro, el corazón y el riñón, tienen una autorregulación vasomotora que mantiene el flujo sanguíneo en los estados de

presión arterial baja. Sin embargo, la circulación cutánea se ve privada de autorregulación y la respuesta simpática neurohumoral predomina, dando como resultado una disminución de la perfusión cutánea que se refleja en la temperatura de la piel.⁸

Los signos clínicos de mala perfusión periférica consisten en una piel fría, pálida, húmeda y moteada, asociada con un aumento en el tiempo de llenado capilar. En particular, la temperatura de la piel y el llenado capilar se han recomendado como una medida de la perfusión periférica.^{9, 10, 11,12}

La evaluación del llenado capilar se fundamenta en la suposición de que un retorno retardado de un color normal después de vaciar el lecho capilar por compresión se debe a una disminución de la perfusión periférica. El tiempo de llenado capilar fue introducido en la evaluación inicial de trauma, y un valor inferior a 2 segundos se considera normal. El tiempo de llenado capilar ha sido validado como una medida de perfusión periférica con variación significativa en niños y adultos. Schriger y Baraff en un estudio sobre una población normal informó que el tiempo de llenado capilar varió con la edad y el sexo.¹¹

Varios estudios clínicos en población general han informado de una pobre correlación entre el llenado capilar, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y el gasto cardíaco.^{8, 11} Sin embargo, en pacientes pediátricos, el llenado capilar retardado ha demostrado ser un buen predictor de deshidratación, reducción del volumen sistólico y aumento de los niveles de lactato sanguíneo.¹²

La temperatura distal también se ha relacionado con la adecuación de la circulación. Kaplan y cols. compararon la temperatura distal (evaluada mediante examen físico subjetivo) con marcadores bioquímicos y hemodinámicos de hipo perfusión en pacientes adultos de la UCI. Este estudio encontró que los pacientes con temperatura distal fría (incluyendo pacientes sépticos) tenían un menor gasto cardíaco y mayores niveles de lactato sanguíneo como marcador de hipoxia tisular más severa.¹² Hasdai y cols. mostraron la importancia del examen físico para determinar el pronóstico de los pacientes con choque cardiogénico. Este estudio informó que la presencia de una piel fría y húmeda

es un predictor independiente de mortalidad a los 30 días en pacientes con choque cardiogénico que complica el infarto agudo de miocardio.^{13, 15}

- Saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂)

La ScvO₂ es considerada como un sustituto accesible de la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂). Esta última se obtiene de la arteria pulmonar o del ventrículo derecho; de acuerdo al principio de Fick de que un bajo gasto cardiaco o un excesivo consumo de oxígeno puede ser parcialmente compensado con un incremento en la diferencia arterio-venosa de oxígeno, manifestándose con una disminución de la saturación venosa mixta de oxígeno. Siendo un mecanismo compensador temprano, que precede al incremento del lactato. Sin embargo, los cambios en la relación entre la saturación venosa de oxígeno y el GC no son lineales, ya que una pequeña disminución en la saturación puede representar una gran disminución del GC.^{16, 17}

- Lactato

Es un intermediario crucial en el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos no esenciales. Presenta una compleja interacción celular y metabólica, ya que puede ser considerado un producto de desecho para una célula, y ser un sustrato para otra, por lo que presenta una tasa metabólica muy alta de reciclaje.¹⁸

Es un producto normal de la glucólisis anaeróbica de la reacción de óxido reducción del piruvato con la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y iones hidrogeno (H⁺) (piruvato + NADH + H⁺ ↔ lactato + NAD⁺), mediante la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). Normalmente existe una relación de lactato: piruvato de 10:1, por una producción diaria de 20 mmol de lactato por kilogramo de peso corporal, y una concentración sérica fisiológica de 0.5 a 1.8 mmol/L.^{18,}

¹⁹

Normalmente el lactato es reconvertido a piruvato y utilizado en la mitocondria como sustrato energético, en el ciclo de Cori en hígado y riñón (gluconeogénesis), en el ciclo de ácido tricarbóxico y la fosforilación oxidativa

en hígado, riñón, musculo, corazón, cerebro y otros tejidos. Por lo que la producción y consumo de lactato son equivalentes, resultando en una concentración estable de lactato en sangre.¹⁹

Históricamente su elevación se ha asociado a morbilidad y mortalidad. La base fisiológica asume que en el choque circulatorio hay una inadecuada entrega de oxígeno, resultando en hipoxia mitocondrial.²⁰ En condiciones de hipoxia, falla la fosforilación oxidativa mitocondrial, y como resultado el metabolismo energético se hace dependiente de glucólisis anaeróbica, que aumenta importantemente la producción celular de lactato.²¹

Trabajos que abordaron el riesgo de mortalidad asociado a niveles de lactato han reportado que niveles iniciales mayores a 4 mmol/L se asociaban a muerte al tercer día en 22.4% de pacientes admitidos por sepsis, con una sensibilidad de 55% y especificidad de 91%; en comparación de 1.5% si el nivel inicial era menor de 2.5 mmol/L.²² En otros casos se ha evaluado el aclaramiento de lactato mediante la ecuación: $[(\text{Lactato inicial} - \text{lactato actual}) / \text{lactato inicial}] \times 100\%$, encontrándose que si el aclaramiento se mantiene menor al 10% se aumentaba la morbilidad y mortalidad, incluso se ha recomendado este corte para guiar el manejo del paciente con choque séptico. Sin olvidar que los cambios en niveles de lactato están intrínsecamente ligados a la enfermedad crítica, y no a la propia hiperlactatemia.²³

Es importante considerar que puede ocurrir hiperlactacidemia en otras patologías además de la hipoxia, como en la intoxicación por monóxido de carbono, anemia severa, convulsiones, diabetes mellitus, cáncer, hepatopatía, feocromocitoma, deficiencia de tiamina, o uso de cocaína, metformina, inhibidores de la transcriptasa reversa de nucleosido, propilengicol, salicilato, cianida, beta-2 agonistas, y propofol.¹⁹

- Diferencia veno-arterial de dióxido de carbono (ΔCvaCO_2 o PCO_2 gap)

En condiciones normales el dióxido de carbono (CO_2) es un producto final del metabolismo celular del ciclo de Krebs, que no se acumula en los tejidos, es

fácilmente difusible, no tiene metabolismo en los tejidos y solo se excreta por vía pulmonar; además de presentar una relación lineal entre la presión plasmática de CO₂ y el contenido de CO₂.²⁴ En condiciones de hipoxia, el CO₂ puede ser generado para el amortiguamiento de hidrogeniones producidos por un incremento en la producción de bicarbonato.²⁵ Los hidrogeniones se producen tanto por una producción excesiva de ácido láctico debido a una aceleración de la glucólisis anaeróbica, desde que el piruvato deja de eliminarse por el ciclo de Krebs; así como por hidrólisis de ATP y ADP que ocurre en condiciones de anaerobiosis.²⁶

Aplicando la ecuación de Fick al CO₂ en un estado basal, se obtiene que la excreción de CO₂ es igual al producto del gasto cardiaco por la diferencia entre el contenido de CO₂ en sangre venosa mixta y sangre arterial ($V_{CO_2} = GC \times \Delta C_{vaCO_2}$), entendiéndose que la diferencia veno-arterial de dióxido de carbono es inversamente proporcional al flujo sanguíneo.^{24, 26}

La diferencia veno-arterial de pCO₂ es la diferencia entre el nivel de dióxido de carbono en el sistema venoso central y el sistema arterial. Un aumento de la diferencia veno-arterial de pCO₂ puede ser causado por el aumento del pCO₂ venoso, resultado de la producción continua de CO₂ desde la circulación sanguínea estancada en el lecho capilar. En condiciones normales, la diferencia veno-arterial de pCO₂ no excede los 0.8 kPa (6mmHg) y refleja un adecuado flujo sanguíneo venoso.^{27, 28}

Por lo tanto, la diferencia veno-arterial de pCO₂ tiene una correlación con la perfusión tisular, que depende de los cambios del flujo sanguíneo, pero no de los cambios en el contenido de oxígeno ^{29, 30}, lo que hace que su aumento se encuentre en un estado isquémico, no en un estado hipóxico, pudiendo establecerse una correlación significativa entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ y disfunción microcirculatoria.

Las implicaciones clínicas de la diferencia veno-arterial de pCO₂ son que un incremento de este sugiere que el gasto cardiaco no es lo suficiente alto para los requerimientos metabólicos, sin asociarse a condiciones de bajo aporte de

oxígeno.³¹ Encontrándose que la normalización tanto de ScvO₂ y Δ CvaCO₂ se asocia con una adecuada perfusión tisular durante la reanimación, acompañados de una disminución en niveles de lactato sérico y un alto aclaramiento de lactato.^{32, 33}

En el caso de choque séptico en adultos se ha asociado que valores de diferencia veno-arterial de pCO₂ mayores de 6 mmHg, aun con ScvO₂ mayor a 70%, presentan peor evolución y mayor mortalidad, al identificarse que una diferencia veno-arterial de pCO₂ elevada se asocia significativamente a disminución del índice cardiaco.^{26, 34} La diferencia veno-arterial de pCO₂ también se ha utilizado como predictor de complicaciones en cirugías mayores (cardíacas), encontrándose que valores mayores a 6 mmHg al término del procedimiento son los que presentan más alto riesgo, incluso en estos casos ha presentado desempeño similar al puntaje de SOFA en adultos.^{35, 36}

En la práctica clínica las metas del tratamiento del choque séptico es asegurar la oxigenación y perfusión adecuada en los pacientes, junto con la administración inmediata de antibióticos, dentro de la primera hora del diagnóstico, que se considera la "hora dorada". Uno de los objetivos del tratamiento es restaurar la perfusión tisular normal. Con este objetivo en mente, se han utilizado algunos parámetros para determinar el éxito del tratamiento y la tasa de mortalidad; sin embargo, ninguno ha demostrado ser el mejor predictor de la tasa de mortalidad en pacientes con sepsis. A pesar de la creciente evidencia con respecto a los indicadores de pronóstico para la mortalidad en pacientes con sepsis, existen informes inconsistentes.

Las guías actuales, como la Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis en el protocolo para niños, recomiendan para el manejo hemodinámico de sepsis severa y choque séptico el uso de marcadores globales de perfusión tisular, basados en la saturación central venosa de oxígeno (ScvO₂) y lactato sérico; ya que los métodos invasivos tienen el inconveniente de ser difíciles de implementar en niños por su tamaño y costo. Estas guías han recomendado una resucitación cuantitativa protocolizada, también conocida como terapia temprana dirigida a objetivos, que se basó en el protocolo publicado por Rivers.³⁵

Esta recomendación describió el uso de una serie de "objetivos" que incluyeron la presión venosa central (CVP), la saturación venosa central de oxígeno (Scvo2) y el lactato. Este enfoque ha sido desafiado después de no mostrar una reducción de la mortalidad en tres grandes estudios multicéntricos subsecuentes.³⁵ Cabe destacar que los ensayos más recientes incluyeron pacientes menos gravemente enfermos (niveles bajos de lactato basal, Scvo2 igual o superior al valor objetivo al ingreso, y menor mortalidad en el grupo de control). Además que no se asoció ningún daño a las estrategias de intervención.

Las recomendaciones actuales concluyen que si bien este protocolo no puede ahora ser recomendado desde su base de evidencia, es útil para los clínicos que necesitan orientación sobre cómo abordar este grupo de pacientes que tienen mortalidad y morbilidad significativas. Por lo tanto, los autores recomiendan que se considere que estos pacientes tienen una emergencia médica que requiere una evaluación y tratamiento urgentes.³⁵ Por lo tanto, el uso de los objetivos anteriores sigue siendo seguro y puede ser considerado.

Sin embargo clínicamente se ha identificado que en algunos casos, a pesar de la normalización de ScvO2 no es posible descartar la hipoxia tisular persistente, por otro lado los niveles de lactato persistentemente elevados durante el manejo temprano del choque séptico podrían reflejar hipo perfusión persistente o solo falta de tiempo para su normalización, sin ser una guía oportuna en el manejo temprano, con el riesgo de complicaciones subyacentes a las intervenciones para normalizar dichos objetivos, como sobrecarga hídrica y edema tisular, que consistentemente se asocian con peor evolución. Por lo que se ha propuesto complementar la ScvO2 con la diferencia veno-arterial de dióxido de carbono ($\Delta CvaCO_2$) como una herramienta para complementar la identificación de pacientes con hipo perfusión persistente.³⁵

Por todo lo anteriormente expuesto, y la falta de estudios en población pediátrica y mexicana, y considerando los recursos de nuestra unidad, se propone observar si los niveles de gradiente veno-arterial de PCO2 mayores de 6 se relacionan proporcionalmente con parámetros actuales de mala perfusión tisular en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

ANTECEDENTES: En la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del CMN Siglo XXI, 2 de cada 10 pacientes ingresan con diagnóstico de choque séptico. Las guías actuales toman como marcadores de adecuada perfusión tisular al lactato y la saturación venosa central de oxígeno, sin embargo algunas veces son poco confiables, un ejemplo claro es que muchos pacientes con choque séptico tienen saturación venosa central mayor a 70% y lactato sérico elevado, lo que ha llevado a buscar nuevos marcadores de adecuada perfusión tisular. Una herramienta útil es el gradiente veno-arterial de pCO₂. En condiciones normales es menor de 6mmHg, y en pacientes con choque séptico podemos encontrar valores mayores de 6, reflejando la persistencia del estado de hipo perfusión tisular.

JUSTIFICACION: Clínicamente las implicaciones de la diferencia veno-arterial de pCO₂ son que un incremento de este sugiere que el gasto cardiaco no es lo suficiente alto para los requerimientos metabólicos, pudiendo establecerse una correlación significativa entre la diferencia veno-arterial de pCO₂, la disfunción microcirculatoria y la perfusión tisular. Encontrándose que la normalización tanto de ScvO₂ y de la diferencia veno-arterial de pCO₂ se asocian con una adecuada perfusión tisular durante la reanimación, acompañados de una disminución en niveles de lactato sérico y un alto aclaramiento de lactato.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe una asociación entre el gradiente veno-arterial de PCO₂ y el pronóstico de pacientes con choque séptico?

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ y el pronóstico de pacientes con choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ > 6 mmHg y paro cardiorrespiratorio en pacientes pediátricos con choque séptico
- Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ > 6 mmHg y falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos con choque séptico
- Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ > 6 mmHg y la mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico
- Determinar si existe una asociación entre la diferencia veno-arterial de pCO₂ > 6 mmHg y el tiempo de ventilación mecánica en pacientes pediátricos con choque séptico
- Determinar si existe correlación entre los niveles de la diferencia veno-arterial de pCO₂ y lactato sérico.
- Determinar si existe correlación entre los niveles de la diferencia veno-arterial de pCO₂ y el nivel de saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂)

HIPOTESIS

La diferencia veno-arterial de pCO₂ mayor a 6 mmHg se asociará con un riesgo de al menos 2 veces de morir en pacientes con choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Cohorte, ambispectivo, y comparativo.

LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:

- Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

PERIODO DE ESTUDIO

- Del 1 de enero de 2014 al 30 de junio de 2017

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Pacientes pediátricos con choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de choque séptico de acuerdo a las Guías de Sobreviviendo a la Sepsis 2016 (Anexo 1).
- Que hayan sido atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría.
- Que cuenten con el reporte de gasometría arterial y venosa central tomadas al momento del diagnóstico de choque séptico en el expediente clínico
- Cualquier edad
- Cualquier género

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos para cuidados postoperatorios de cirugía cardíaca que requirió de circulación extracorpórea.
- Pacientes que no ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos para recibir tratamiento por choque séptico.
- Pacientes con antecedente de falla hepática y/o insuficiencia renal crónica previo al diagnóstico de choque séptico

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes en los que no se encuentre el expediente clínico tras haberlo buscado en más de tres ocasiones y en diferentes momentos.

VARIABLES

Variable Independiente: Diferencia veno-arterial de pCO₂ (Δ CvaCO₂).

Variables dependientes: paro cardiorrespiratorio, días de ventilación mecánica, falla orgánica múltiple y muerte

Tabla 1.

	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable	Categoría
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Edad en años y meses con los que cuenta el paciente al diagnóstico.	Cuantitativa discontinua	Demográfica	Años
Género	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica	Demográfica	Masculino Femenino
Patología de base del paciente	Enfermedad crónica o aguda que padece el paciente previo a su diagnóstico de choque séptico	Se registrará la patología de base del paciente	Cualitativa nominal politómica	Descriptiva	Nombre de la patología de base
PIM2	Es un índice pediátrico que predice la mortalidad calculada mediante la información recogida en el momento del ingreso del niño en la UCIP. Utiliza 10 variables que amplían las 7 correspondientes al escore PIM inicia	Se calculará el porcentaje de mortalidad predicha para cada paciente desde su ingreso a la UTIP utilizando la aplicación disponible en: http://www.sfar.org/scores2/pim22.php	Cuantitativa discontinua	Descriptiva	% de mortalidad predicha
Diferencia veno-arterial de pCO₂ elevado	Gradiente obtenido de la diferencia de la tensión venosa central y arterial de PCO ₂ .	Se calculará el gradiente veno-arterial de pCO ₂ y se considerará como elevado un valor mayor o igual a 6mmol/l	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente	si/no
ScvO₂	Relación entre porcentaje de hemoglobina oxigenada y hemoglobina reducida	Refleja el valor de O ₂ que llega al corazón luego de la extracción tisular, y su valor está determinado por el equilibrio entre el contenido arterial de O ₂ y el consumo de O ₂ tisular.	Cuantitativa discontinua	Descriptiva	%
Lactato	Forma ionizada del ácido láctico, producto final de la glucólisis anaerobia.	Nivel sérico de lactato tomado al momento del diagnóstico de choque séptico.	Cuantitativa continua	Descriptiva	mmol/l
Falla Orgánica Múltiple	Alteración en la función de dos o más sistemas orgánicos que no pueden mantener espontáneamente su	Paciente quien durante su evolución en terapia, cumple con criterios para falla orgánica múltiple:	Cualitativa nominal dicotómica	Independiente	Si/no

	actividad y requieren para su supervivencia de soporte farmacológico o mecánico.	Diuresis < 0,5ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección Lesión pulmonar aguda con PaO ₂ /FIO ₂ < 200 por neumonía como foco de infección Creatinina > 2,0mg/dL (176,8 μmol/L) Bilirrubina > 2mg/dL (34,2 μmol/L) Recuento de plaquetas < 100 000 μL Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)			
Paro cardiorespiratorio	Interrupción repentina y simultánea de la respiración y el funcionamiento del corazón debido a la relación que existe entre el sistema respiratorio y cardiovascular.	Paciente quien durante su evolución en terapia presenta evento de PCR.	Cualitativo dicotómica	Independiente	Sí, no
Muerte del paciente durante su estancia en UTIP	aparece cuando la respuesta del organismo a la infección daña a sus propios órganos y tejidos y puede desembocar en choque, el fracaso de múltiples órganos y la muerte	Si el paciente falleció o no durante su estancia en la UTIP. Además, se registrará la causa directa de muerte obtenida del certificado de defunción	Cualitativa nominal dicotómica	Dependiente	Si/no
Requirió ventilación mecánica asistida (VMA)	Sustitución de la ventilación del paciente mediante un instrumento mecánico.	Se registrará si el paciente requirió ventilación mecánica asistida durante su estancia en la UTIP	Cualitativa nominal dicotómica	Descriptiva	si/no
Tiempo de ventilación mecánica.	Duración en horas de ventilación mecánica asistida	Se registrará el tiempo en horas que el paciente estuvo hospitalizado en terapia intensiva tras el diagnóstico de choque séptico	Cuantitativa Discontinua	Dependiente	Horas

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización del protocolo de investigación por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud (CLIES), se llevó a cabo la revisión de los expedientes de pacientes que ingresaron a la UTIP durante el periodo de estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se consideró como el grupo expuesto a aquellos pacientes que tuvieron una diferencia veno-arterial de pCO₂ inicial > 6mmHg y al grupo no expuesto aquellos que tuvieron un nivel inferior a 6mmHg. Se realizó el seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta su egreso de UTIP, registrando cada una de las variables de estudio (Figura 2). Se diseñó una base de datos para la captura de la información en el programa Excel 2010. Una vez capturada la información, se realizó la limpieza misma, se codificó para el análisis estadístico, se asignó un número de folio a cada paciente para utilizarse en lugar del nombre, y con ello mantener la confidencialidad de la información. Finalmente, el análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 22.

Cálculo de tamaño de muestra

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó el programa estadístico Epi Info versión 7 considerando un poder estadístico del 80% y una confianza del 95% con una frecuencia de desenlace en el grupo expuesto del 35% y una frecuencia de desenlace en el grupo no expuesto del 15%. Para el cálculo de tamaño de muestra se empleó fórmula de razón de proporciones para población finita

La fórmula utilizada es:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

Z_{α} es el valor Z correspondiente al riesgo α fijado;
 Z_{β} es el valor Z correspondiente al riesgo β fijado;
 p_1 es el valor de la proporción en el grupo control;
 p_2 es el valor de la proporción en el grupo experimental,
y p es la media aritmética de las dos proporciones, p_1 y p_2 ($p_1 + p_2/2$)

Plan de análisis

Se realizó un estudio observación, tipo Cohorte, ambispectivo, y comparativo. Se incluyeron pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero del 2014 al 30 de junio de 2017, con diagnóstico de choque séptico y que cumpla con criterios de inclusión. Se consideró como el grupo expuesto a aquellos pacientes que tuvieron un ΔpCO_2 inicial >6 mmHg y al grupo no expuesto aquellos que tuvieron un nivel inferior a 6mmHg.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes pediátricos con diagnóstico de choque séptico, con reporte de gasometría arterial y venosa central tomadas al momento del diagnóstico de choque séptico en el expediente clínico. Se excluyeron a los pacientes que llegaron para cuidados postoperatorios de cirugía cardíaca que requirió de circulación extracorpórea y que desarrollaron choque séptico, pacientes con falla hepática y/o insuficiencia aguda previo al diagnóstico de choque séptico. Se realizó el seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta su egreso de UTIP, registrando cada una de las variables de estudio (Figura 1). Análisis estadístico: Se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (desviación estándar y rangos intercuartiles) en variables cuantitativas según la distribución en la curva de normalidad. En las variables cualitativas serán expresadas en frecuencias absolutas y porcentajes. Estadística analítica: se realizó análisis bivariado en las variables cualitativas con chi cuadrada o prueba exacta de Fisher según sea el caso; y en las variables cuantitativas se empleará prueba de t o U de Mann Whitney. Además se realizó curva ROC para determinar el mejor punto de corte del Gap PCO₂ y se dicotomizo dicha variable para cálculo de riesgo por Razón de Momios así como prueba de Manthel y Haenzel donde se identificaron las variables modificadoras de efecto de las confusoras y se calculó la RM ajustada por cada confusor.

Recursos humanos, materiales y financieros

Los recursos humanos, materiales y financieros fueron aportados por el investigador principal y por el estudiante. No se solicitó financiamiento para el presente estudio. Se cuenta con una computadora que tiene instalado los programas Excel y SPSS versión 22 para llevar a cabo la captura, análisis e interpretación de resultados.

Aspectos Éticos

El presente estudio no requiere de consentimiento informado al tratarse de un estudio de revisión de expedientes. Los investigadores nos comprometemos en guardar la confidencialidad de los pacientes en todo momento de la investigación cambiando sus nombres por números de folio y así analizarlos en la base de datos diseñada exclusivamente para este proyecto. Además, de que no se difundirán los nombres ni datos que permitan identificar a los pacientes incluidos en este análisis en presentaciones en congresos, videoconferencias ni en ningún otro medio. Solo los investigadores del proyecto tendrán acceso a dicha información y no la compartirán con otras personas ni contactarán en ningún momento a los participantes del estudio.

Figura 1. Flujograma del inicio, seguimiento y desenlace de los pacientes de la cohorte.



RESULTADOS

Se estudiaron un total de 46 pacientes con diagnóstico de choque séptico, donde la mediana para la edad fue de 6.3 años con un rango de 1-11 años; la distribución por sexo fue 23 pacientes del género masculino y 23 pacientes del género femenino. La mayor parte de los pacientes con choque séptico procedía de servicio de hematología con 19 pacientes (41.3%), seguido de pediatría medica en un 21%, cirugía en 19.6%, neuropediatría en 13%, y neurocirugía en 4.3%. Tabla 1.

El tiempo de estancia hospitalaria en UTIP tuvo un rango de 9 a 14 días con una mediana de 9 días. Los días de ventilación mecánica tuvieron una mediana de 5 días con un rango de 3 a 13 días.

En cuanto a la distribución de pacientes, se encontraron 16 con $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg y 20 con ΔpCO_2 mayor de 6 mmHg, en ambos grupos se analizaron el sexo, servicios de ingreso, antecedente de asistolia, falla orgánica múltiple, PIM2, muerte, días de ventilación mecánica, score inotrópico, $ScvO_2$ mayor de 70%, y lactato sérico, y se compararon ambos grupos. Tabla 2

De los 46 pacientes que se analizaron, 26 (57.8%) de ellos presentaban falla orgánica múltiple desde ingreso o en sus primeras 24 hr. Sin encontrarse significancia estadística entre los pacientes con $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg, comparado con lo que presentaron más de 6 mmHg, con una p de 0.2.

En cuanto al Score inotrópico, tomando como punto de corte 15 puntos, 41 (89.1%) pacientes superaron el umbral, de estos, 23 pacientes tuvieron un $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg (88.5%), y 18 pacientes (90%) tuvieron un $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6mmHg, sin encontrar significancia estadística, con una p de 0.6.

Al analizar la mortalidad en los pacientes incluidos, se tuvieron 18 (39,1%) defunciones, de los cuales 8 (30.8%) tuvieron un $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg, y 10 pacientes fallecidos un $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmHg (50%), con una significancia estadística p 0.05. Al considerar los días de ventilación mecánica, con un punto de corte de 7 días, 18 pacientes tuvieron as de 7 días bajo ventilación mecánica, de estos 7 (26.9%) tuvieron una $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg, y 11 (55%) una $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6mmHg con significancia estadística, con una p de 0.05.

Al analizar la SO_2 menor de 70%, 21 pacientes la tuvieron (45,7%), de estos al comparar ambos grupos no hubo significancia estadística, con un p de 0.1.

En cuanto a lactato, tomando como corte 2 mmL, 40 pacientes lo presentaron (87%), de estos 22 (84.6%) tuvieron una $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmhg, y 18 (90) una $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmhg, sin significancia estadística, con un a p de 0.4. Tabla 3

DISCUSION

El choque séptico, al igual que los otros tipos de choque, se caracteriza un desequilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno, se debe principalmente a la alteración de la regulación del flujo sanguíneo microvascular como resultado de daño celular. La lesión celular en los tejidos finos está relacionada con la isquemia y la disfunción mitocondrial.¹

La búsqueda de marcadores que determinen la hipoxia tisular en evolución aun esta en progreso, en años recientes se consideran los niveles de lactato como la principal guía del manejo del estado de choque, sin embargo, trabajos como el de Rimachi y colaboradores, de un estudio prospectivo, observacional en 26 pacientes con choque séptico con medición cada 4 horas de niveles de lactato y piruvato, reportando que niveles séricos de lactato fueron mayores en no supervivientes ($p=0.02$), y permanecieron elevados durante todo el estudio, pero de estos pacientes solo el 65% presento hiperlactatemia y de estos el 76% presentaban un radio lactato/piruvato alto, demostrado que la presencia de hiperlactatemia no siempre es por hipoxia.³⁷

Entre los marcadores complementarios propuestos se encuentra el $\Delta CvaCO_2$ como indicador de hipoperfusión tisular. El presente estudio demuestra que en los pacientes pediátricos un gradiente $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6, se asocia a mayor mortalidad con respecto a los que no cruzaron este umbral, así como también a mas días de necesidad de ventilación mecánica. Estos hallazgos son similares a los reportados por Chen R y colaboradores, quienes en un estudio prospectivo estudiaron 48 pacientes en choque séptico (2012 al 2014), con un promedio de edad de 31.9 + meses, ellos fueron tratados hasta lograr una $SvcO_2$ mayor de 70%, y se dividieron en dos grupos, los que tuvieron un $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmHg y los que tuvieron una $\Delta CvaCO_2$ menor de 6 mmHg, los parámetros hemodinámicos incluidos fueron presión arterial media, frecuencia cardiaca, presión venosa central, lactato sérico, aclarado de lactato, PRISM III y la mortalidad a 28 días; sin encontrar significancia estadística en cuanto a PRISM III, ni edad; pero encontró que el grupo con $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmHg tuvieron mayor mortalidad a los 28 días, así como mayor duración de necesidad de fármacos vasoactivas.³⁸

Con resultados similares en adultos, Ospina-Tascon y colaboradores, en un estudio observacional prospectivo de 85 pacientes con choque séptico, consideraron un umbral

de $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmHg; y se valoró la evolución a las horas de la reanimación, encontrando que los pacientes con una $\Delta CvaCO_2$ mayor de 6 mmHg a las 6 hr, tienen un SOFA más alto, con mayor puntaje de disfunción multiorgánica, mayor frecuencia de mortalidad al día 28, comparado con los pacientes con $\Delta CvaCO_2$ menor de 6mmHg.³⁹ Liu L y colaboradores realizaron un estudio de abril del 2009 a octubre del 2010, se incluyeron 26 pacientes con choque séptico, todos ingresaron posterior de una adecuada reanimación, y se separaron en dos grupos, los cuales habían logrado y no a las 6 hrs de su ingreso: se midieron al inicio y las 6 hr presión arterial media, índice cardiaco, $ScvO_2$, DO_2 , VO_2 , IEO_2 , lactato y ΔpCO_2 , así como APACHE II, y mortalidad a los 28 días. Demostrando una ΔpCO_2 mayor de 6 mmHg se relaciona como un predictor de muerte con una sensibilidad de 100% y especificidad del 60%.⁴⁰

Un estudio experimental realizado en Chile, por Diaz y colaboradores, en 30 cerdos bebes, se determino la correlación del gradiente veno arterial de PCO_2 y gasto cardiaco, encontrando una correlación inversa entre este gradiente y gasto cardiaco.⁴¹

El resultado de este trabajo y los antes comentados contrastan con lo reportado por Wittayachamnankul y colaboradores, quienes hicieron una revisión de marcadores bioquímicos como indicadores pronósticos de resultados en pacientes con choque séptico, incluyendo $SvcO_2$, lactato sérico, y ΔpCO_2 , sin encontrar un biomarcador ideal que pueda indicar el pronóstico, predecir la progresión de la enfermedad y guiar el tratamiento en la sepsis.⁴²

Durante el análisis de nuestro trabajo se identificó que el cociente de CO_2 (ΔpCO_2 corregido con el diferencial arterio-venoso de oxígeno - $DavO_2$), tomando como umbral un valor de 1.5, tuvo una significancia estadística con un p 0.00001; similar a lo encontrado por Ospina-Tascon y colaboradores, quienes reportaron significancia estadística, con un p de 0.03 (IC 1.1 a 45) y un score inotrópico mayor de 15 con una p de 0.017 y un IC de 1.003-1.034 unidades, concluyendo que este cociente se asocia a con una disfunción orgánica más severa y a una peor evolución clínica, en este mismo trabajo se comentan que atribuyen al cociente de CO_2 ajustado al $DavO_2$ una mayor ventaja respecto a sólo el ΔpCO_2 , en que el primero puede compensar el estado hemodinámico del paciente, tras identificar que en algunos pacientes con hiperdinamia el ΔpCO_2 resulto normal.⁴³

Finalmente, estas observaciones aunque son posibles fisiopatológicamente, están limitadas por el tipo de estudio, el número de muestra de pacientes, y el tiempo de evolución al momento de diagnóstico de choque séptico.

CONCLUSIONES

De lo propuesto originalmente se identificó una correlación entre el ΔpCO_2 con mortalidad y días de ventilación mecánica, lo que sugiere que el gradiente venoarterial de PCO_2 , puede ser una meta en la orientación de la resucitación adecuada de pacientes con choque séptico en pacientes pediátricos, siendo aun de más utilidad de cociente de PCO_2 y el contenido arteriovenosa de oxígeno, al igual que el Score inotrópico. Sin embargo aún faltan más estudios pediátricos que avalen estos estándares y se fijen puntos de corte para pacientes pediátricos.

BIBLIOGRAFIA

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on Circulatory Shock and Hemodynamic Monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine* 2014; 40: 1795-815. DOI 10.1007/s00134-014-3525-z
2. Vincent, Jean-Louis, and De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726-34. DOI: 10.1056/NEJMra1208943
3. Carrillo Esper R, Carrillo Cordova J, Carrillo Cordova L. Estudio Epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009; 77:301-308.
4. Jones AE y Puskarich MA. Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Clin* 25(2009) 769-779 doi: 10.1016/j.ccc.2009.06.003
5. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G (2010) The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med.* 201036(8):1286–1298. doi:10.1007/ s00134-010-1893-6
6. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009; 37(2): 666-88. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819323c6.
7. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, et al. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 934-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819869db
8. Ait-Oufella H y Bakker J. Understanding clinical signs of poor tissue perfusion during septic shock. *Intensive Care Med* (2016)42:2070-2072 doi: 10.1007/s00134-016-4250-6
9. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005; 31:1316–1326 DOI 10.1007/s00134-005-2790-2.
10. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child* 1999; 80:163–166 7.
11. Schriger DL, Baraff L. Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature. *Ann Emerg Med* 1988; 17:932–935 9.
12. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma* 2001; 50:620–627 10.

13. Schriger DL, Baraff L. Capillary refill: is it a useful predictor of hypovolemic states? *Ann Emerg Med* 1991; 20:601–605 11. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS (2004) Is this child dehydrated? *JAMA* 291:2746–2754
14. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004; 291:2746–2754
15. Hasdai D, Holmes DR Jr, Califf RM, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. *Am Heart J* 1999; 138:21–31
16. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li C, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Critical Care* 2011,15:R229
17. Tibby SM y Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child* 2003;88:46-52
18. Seheult J, Fitzpatrick G, y Boran G. Lactic acidosis: an update. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Mar 1;55(3):322-333. Doi: 10.1515/cclm-2016-0438
19. Kraut JA y Madias NE. Lactic Acidosis. *N Engl Med* 2014;371:2309-19 doi: 10.1056/NEJMra1309483
20. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk SJ, Van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:752-761. Doi 10.1164/rccm.200912-19180C
21. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arteril-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* (2015) 41:796-805. Doi 10.1007/s00134-015-3720-6.
22. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum Lactate as a Predictor of Mortality in Emergency Department Patients With Infection. *Ann Emerg Med*. 2005; 45:524-528. Doi 10.1016/j.annemergmed.2004.12.006.
23. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA y Kline JA. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2010; 24;303(8):739-746. Doi 10.1001/jama.2010.158
24. Lamsfus-Prieto JA. Castro-Fernandez R, Hernández-García AM y Marcano-Rodríguez G. Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;xxx(xx):xxx-xxx. doi 10.1016/j.redar.2015.11.005
25. Vallet B, Teboul JL, Cin S, y Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000, 89:1317-1321.

26. Teboul JL y Monnet X. Assessing Global Perfusion During Sepsis: SvO₂, Venous-arterial PCO₂ Gap or Both?. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015. Doi 10.1007/978-3-319-13761-2_19
27. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, y Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. Intensive Care Med. 2013 39(6):1034-9. Doi 10.1007/s00134-013-2888-x
28. Ocelot-Pérez R, Valle-Ramírez J, De Jesús-Balcazar D, Cortés-Munguía JA, Herrera-Morales BE, y Mendoza-Rodríguez M. Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva Vol. XXX, Núm 1/Ene-Mar.2016, pp30-42.
29. Kocsi S, emeter G, Erces D, Kaszaki J y Molnar Z. Central Venous-To-Arterial CO₂-Gap May Increase in Severe Isovolemic Anemia. PLoS ONE 9(8):e105148. Doi: 10.1371/journal.pone.0105148
30. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. entral venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. Eur J Anaesthesiol 2014; 31:371-380. Doi: 10.1097/EJA000000000000064
31. Valle 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) 34:2218-2215. Doi: 10.1007/s00134-008-1199-0
32. Hernández-Luna A, López-Pérez HR, Etualin González JE, Olvera-Guzmán C, Aguirre-Sánchez J, y Franco-Granillo J. Delta de dióxido de carbon para valorar perfusion tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Critica y Terapia Intensiva Vol. XXV, Núm 2/Abr-Jun.2011, pp66-70.
33. Robin E, Futier E, Pires O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, y VALlet B. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. Critical Care (2015)19:227
34. Silva Jr. JM, Ribas-Oliveira AM, Lopes-Segura J, Henrique-Ribeiro M, Nacevicius Sposito C, Toledo DO, et al. A large Venous-Arterial PCO₂ Is associated with Poor Outcomes in Surgical Patients. Anesthesiology Research and Practice 2011/759792. Doi: 10.1155/2011/759792.
35. 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 (2017) 43:304. Doi 10.1007/s00134-017-4683-6.

36. Rimachi R, Bruzzi F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vicent JL, De Backer D. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. [Anaesth Intensive Care](#). 2012 May;40(3):427-32.
37. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Critical Care* (2015)19:126. Doi 10.1186/s13054-015-0858-0.
38. Chen R, Zhang Y, Cui Y, Miao H, Xu L, Rong Q. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference in critically ill pediatric patients with septic shock. [Zhonghua Er Ke Za Zhi](#). 2014 Dec;52(12):918-22
39. Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umaña M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia AF. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *J Critical care* 2016 Dec;36:223-229. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.002. Epub 2016 Aug 10.
40. Liu L, Zhao HJ, Huang YZ, Liu SQ. Assessment of central venous-to-arterial CO₂ difference during early goal-directed therapy in patients with septic shock. *Chinese Journal of Surgery*, 2012 Oct;50(10):918-22.
41. Diaz F, Donoso A, Carvajal C. Diferencia veno-arterial de dióxido de carbono como predictor de gasto cardiaco disminuido en modelo pediátrico experimental. *Rev Med Chile* 2012; 140: 39-44
42. [Wittayachamnankul B](#), [Chentanakij B](#), [Sruamsiri K](#), [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. [J Crit Care](#). 2016 Dec;36:223-229. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.002. Epub 2016 Aug 10.
43. Ospina-Tascon GA, Umaña M, Bermudez W, Bautista-Rincon DF, Hernandez G, Bruhn A. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015 41:796-805. DOI 10.1007/s00134-015-3720-6.

ANEXO 1

TABLA 1 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO O SEPSIS

Infeción, documentada o sospechosa, y los siguientes factores:
VARIABLES GENERALES
Fiebre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura base $< 36^{\circ}\text{C}$)
Frecuencia cardíaca $> 90/\text{min}^{-1}$ o más de dos sd por encima del valor normal según la edad
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante o equilibrio positivo de fluidos ($> 20 \text{ mL/kg ml/kg}$ durante más de 24h)
Hiperglucemia (glucosa en plasma $> 140 \text{ mg/dL}$ o $7,7 \text{ mmol/l}$) en ausencia de diabetes
VARIABLES INFLAMATORIAS
Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos [WBC] $> 12\,000 \mu\text{L}^{-1}$)
Leucopenia (recuento de glóbulos blancos [WBC] $< 4\,000 \mu\text{L}^{-1}$)
Recuento de WBC normal con más del 10% de formas inmaduras
Proteína C reactiva en plasma superior a dos sd por encima del valor normal
Procalcitonina en plasma superior a dos sd por encima del valor normal
VARIABLES HEMODINÁMICAS
Presión arterial sistólica (PAS) $< 90 \text{ mm Hg}$, PAM $< 70 \text{ mm Hg}$ o una disminución de la PAS $> 40 \text{ mm Hg}$ en adultos o inferior a dos sd por debajo de lo normal según la edad)
VARIABLES DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Oliguria aguda (diuresis $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ durante al menos 2 horas a pesar de una adecuada reanimación con fluidos)
Aumento de creatinina $> 0,5 \text{ mg/dL}$ or $44,2 \mu\text{mol/L}$
Anomalías en la coagulación (RIN $> 1,5$ o aPTT $> 60 \text{ s}$)
Ileo (ausencia de borborigmos)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100\,000 \mu\text{L}^{-1}$)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma $> 4 \text{ mg/dL}$ o $70 \mu\text{mol/L}$)
VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR
Hyperlactatemia ($> 1 \text{ mmol/L}$)
Reducción en llenado capilar o moteado

WBC = glóbulo blanco; PAS = presión arterial sistólica; PAM = presión arterial media; RIN = razón internacional normalizada; aPTT = tiempo de tromboplastina parcial activado.

Los criterios para el diagnóstico de sepsis en la población pediátrica son signos y síntomas de inflamación e infección con hipertermia o hipotermia (temperatura rectal $> 38,0^{\circ}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$), taquicardia (puede no observarse en pacientes hipotérmicos) y al menos alguna de las siguientes indicaciones de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, aumento del nivel de lactato en suero o pulso saltón.

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

TABLA 2 SEPSIS GRAVE

Definición de sepsis grave = hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis (cualquiera de los siguientes casos debido a la infección)

Hipotensión inducida por sepsis

Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio

Diuresis $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos

Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ con ausencia de neumonía como foco de infección

Lesión pulmonar aguda con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ por neumonía como foco de infección

Creatinina $> 2,0 \text{ mg/dL}$ ($176,8 \mu\text{mol/L}$)

Bilirrubina $> 2 \text{ mg/dL}$ ($34,2 \mu\text{mol/L}$)

Recuento de plaquetas $< 100\,000 \mu\text{L}$

Cosgulopatía (razón internacional normalizada $> 1,5$)

Adaptación de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ASOCIACIÓN ENTRE EL GRADIENTE VENOARTERIAL DE PCO ₂ Y EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI"					
Fecha de revisión del Expediente		Día	Mes	Año	
A1	FICHA DE IDENTIFICACIÓN GENERAL				
01	Nombre del niño (a)	Apellido Paterno		Apellido Materno	
02	Género:	1) Masculino		2) Femenino	
02	Afiliación o número de expediente				
03	Fecha de nacimiento del niño	Día	Mes	Año	
04	Peso al nacimiento:				
06	Patología de base				
07	Fecha de ingreso a hospitalización:				
08	Fecha de ingreso a UTIP:				
09	Edad al diagnóstico de choque séptico:	Años:		Meses:	
10	PIM al ingreso a UTIP/ diagnóstico de choque séptico.				
11	Gradiente veno-arterial de PCO ₂				
12	ScVCO ₂				
13	Lactato sérico				
14	Intubación	no	si	Horas de intubación:	Días de intubación:
15	Paro Cardio Respiratorio	Si		No	
16	Falla orgánica múltiple	Si		No	
17	Tiempo de estancia en UTIP	Semanas	Días		Horas
18	Fecha de egreso	Día	Mes		Año
19	Tipo de egreso:	ALTA		DEFUNCION	
20	Motivo de defunción de acuerdo al certificado de defunción:				

Tabla 1 Características de los pacientes

variable	Total	Vivos	muertos
Sexo			
Hombre	23(50%)	17(60.7%)	6(33.3%)
Mujer	23(50%)	11 (39.3%)	12(66.7%)
SERVICIOS			
HematoOncologico	19(41.3%)	7(25%)	12(66.7%)
Neurocirugía	2(4.3%)	2(7.1%)	0
Neuropediatría	6(13%)	5(17.9%)	1(5.6%)
Cirugía	9(19.6)	7(25%)	2(11.1%)
Pediatria Medica	10(21.7%)	7(25%)	3(16.7%)
ANTECEDENTE ASISTOLIA (SI)	5(10.9%)	5(17.9%)	0
INGRESO FOM (SI)	26(57.8%)	11(40.7%)	15(83.3%)
FALLA CARDIOVASCULAR (SI)	27(58.7%)	12(42.9%)	15(83.3%)
FALLA RESPIRATORIA (SI)	27(58.7%)	12(42.9%)	15(83.3%)
FLLA RENAL (SI)	25(54.3%)	11(39.3%)	14(77.8%)
FALLA HEMATOLOGICA (SI)	15(32.6%)	6(21.4%)	9(50%)
FALLA NEUROLOGICA (SI)	4(8.7%)	2(7.1%)	2(11.1%)
FALLA HEPTICA (SI)	2(4.3%)	1(3.6%)	1(5.6%)
SCORE INOTROPICO MAYOR DE 15	41(89.1%)	23(82.1%)	18(100%)
COCIENTE PCO2 MAYOR A 3	12(26.1%)	5(17.9%)	7(38.9%)
DELTA PCO2 MAYORDE 6	20(43.1%)	10(35.7%)	10(55.6%)

Tabla 2 Grupos de acuerdo a ΔpCO_2

Variable	Total	Delta pco2 menor 6	Delta pco2 mayor 6	P
Sexo				
Hombre	23(50%)	14(53.8%)	9(45%)	0.3
Mujer	23(50%)	12 (46.2%)	11(55%)	
ANTECEDENTE ASISTOLIA (SI)	5(10.9%)	4(15.4%)	1(5%)	0.2
INGRESO FOM (SI)	26(57.8%)	13(52%)	13(65%)	0.2
FALLA CARDIOVASCULAR (SI)	27(58.7%)	14(53.5%)	13(65%)	0.3
FALLA RESPIRATORIA (SI)	27(58.7%)	14(53.8%)	13(65%)	0.3
FLLA RENAL (SI)	25(54.3%)	13(50%)	12(60%)	0.3
FALLA HEMATOLOGICA (SI)	15(32.6%)	8(30.8%)	7(35%)	0.5
FALLA NEUROLOGICA (SI)	4(8.7%)	3(11.51%)	1(5%)	0.4
FALLA HEPTICA (SI)	2(4.3%)	0	2(10%)	0.3
SCORE INOTROPICO MAYOR DE 15	41(89.1%)	23(88.5%)	18(90%)	0.6

Tabla 3 Variables Desenlace

Variable	Total	Delta pco2 menor 6	Delta pco2 mayor 6	P
COCIENTE PCO2 MAYOR A 1.5	21(45.7%)	4(15.4%)	17(85%)	0.00001
MUERTE	18(39.1%)	8(30.8%)	10(50%)	0.05
DVM (7 D)	18(39.1%)	7(26.9%)	11(55%)	0.05
SO2 MENOR 70%	21(45.7%)	14(53.8%)	7(35%)	0.1
LACTATO MAYOR 4	17(37%)	8(30.8%)	9(45%)	0.2
LATATO MAYOR DE 2	40(87%)	22(84.6%)	18(90%)	0.4