



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

HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD

**“ VALIDACION EXTERNA DE LA ESTIMACIÓN DEL CONSUMO MÁXIMO DE
OXIGENO (VO₂ MÁXIMO) COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN
PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO ”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA
ESPECIALIDAD DE: MEDICINA CRITICA**

PRESENTA:

MARTIN ARMANDO RIOS AYALA

ASESOR(ES):

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA

L.N. CARLOS ALFREDO GALINDO MARTIN

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA
JEFE DE SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRITICA
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA
DIRECTOR DE TESIS
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD

L.N. CARLOS ALFREDO GALINDO MARTIN
ASESOR ESTADISTICO
HOSPITAL SAN ANGEL INN UNIVERSIDAD

Datos del alumno	Datos del alumno
<p>Apellido paterno:</p> <p>Apellido Materno:</p> <p>Nombre (s)</p> <p>Teléfono:</p> <p>Facultad:</p> <p>Carrera:</p> <p>Numero de cuenta:</p>	<p>Ríos</p> <p>Ayala</p> <p>Martin Armando</p> <p>5545696181</p> <p>Medicina</p> <p>Especialista en Medicina (Medicina Critica)</p> <p>513223583</p>
Datos de los asesores	Datos de los asesores
<p>Apellido paterno:</p> <p>Apellido materno:</p> <p>Nombre</p>	<p>Monares</p> <p>Zepeda</p> <p>Enrique</p>
Datos de la tesis	Datos de la tesis
<p>Titulo:</p> <p>No de paginas:</p> <p>Año:</p>	<p>VALIDACION EXTERNA DE LA ESTIMACIÓN DEL CONSUMO MÁXIMO DE OXIGENO (VO2 MÁXIMO) COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO</p> <p>47</p> <p>2019</p>

Índice

Resumen	5
1. Antecedentes	6
2. Justificación	19
3. Planteamiento del problema	20
4. Pregunta general	20
5. Hipótesis	20
6. Objetivos	21
7. Material y métodos	22
8. Logística	27
9. Bioética	29
10. Resultados	30
11. Discusión	35
12. Conclusiones	35
13. Bibliografía	39
14. Anexos	41

RESUMEN:

Antecedentes: La obtención del consumo máximo de oxígeno (VO_2max) de forma directa, requiere equipo y personal entrenado que no está disponible en la mayoría de las unidades de terapia intensiva. Nosotros modificamos la fórmula de Uth Niels y cols: $VO_2max = 15 \times$ (Frecuencia cardíaca máxima durante ejercicio/Frecuencia Cardíaca en reposo), sustituyendo la frecuencia máxima durante ejercicio por la frecuencia cardíaca máxima para la edad y la frecuencia en reposo por la frecuencia cardíaca a las 24 horas de ingreso a terapia intensiva. VO_2 máxima modificada = $15 \times$ Frecuencia cardíaca máxima para la edad / frecuencia cardíaca a las 24 horas.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la determinación de consumo máximo de oxígeno en los pacientes con sepsis y choque séptico como marcador pronóstico.

Material y métodos: Estudio Multicentrico, de Cohorte, longitudinal, analítico. Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad con diagnóstico principal de sepsis. Se calculó el consumo máximo de oxígeno al ingreso y se compararon grupos divididos de acuerdo al nivel de VO_2 máximo modificado. Se realizó descripción de variables cuantitativas y cualitativas con media, desviación estándar, frecuencia y porcentajes, análisis bivariado por medio de Chi^2 , curva ROC y riesgo relativo, tomando como significancia estadística p menor de 0.05.

Resultados: Se analizaron 124 pacientes, 69 hombres (56 %), con edad 70 ± 15 (27 – 96) años, con principal sitio de infección a nivel pulmonar con un 53%, seguido de urinario (23%), con SOFA de 6 ± 3 (2 – 18) puntos, 37% con sepsis y 63% con choque séptico, y fallecieron 32 pacientes (26%). Se obtuvo curva ROC para VO_2 máxima modificada a las 24 horas, con área bajo la curva de 0.71 y un intervalo de confianza de $0.61 - 0.81$; $p < 0.001$, con un punto de corte de 26 ml/kg/min, sensibilidad y especificidad del 70%. Los pacientes con VO_2max mayor de 26ml/kg/min tienen un riesgo relativo de 0.21 (IC 0.01 - 0.5) con un valor de $p < 0.001$, para mortalidad a los 30 días.

Conclusiones: La estimación del consumo máximo de oxígeno por fórmula modificada podría ser una herramienta útil para identificar a pacientes con una adecuada reanimación. Este estudio sugiere que un valor en VO_2max calculada a las 24 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva igual o mayor a 26 ml/kg/min constituye un reflejo de una buena reanimación, sin embargo; futuros estudios para corroborar la utilidad pronóstica y establecerla como meta de reanimación son necesarios.

1. ANTECEDENTES

La sepsis representa una de las entidades con mayor incidencia y mayor mortalidad en las unidades de terapia intensiva, con estancias prolongadas y costos elevados, así como repercusión directa sobre la calidad de vida de los pacientes. Este síndrome involucra disfunción cardiovascular inicialmente descrita por Waibren. El uso de marcadores y escalas pronósticas intenta detectar de forma temprana aquellos pacientes que mediante un manejo más agresivo y dirigido se pueden ver beneficiados, al detectar de forma oportuna el daño orgánico potencialmente reversible.¹

La disoxia celular representa el final de una cadena de alteraciones que van desde el aporte, transporte o captura de oxígeno hacia las células del organismo y cualquiera de estos eslabones se pueden ver afectados cuando ocurre una lesión en el organismo, como ocurre en la sepsis. Por ello la identificación temprana de estas alteraciones o repercusión directa sobre la célula permite que esta alteración sea reversible; de lo contrario, el riesgo potencial de evolución hacia falla orgánica múltiple y muerte, puede ser inminente.¹⁻³

Metabolismo de oxígeno: El oxígeno en el organismo es transportado y almacenado para su uso a nivel mitocondrial donde se lleva a cabo la respiración celular con el fin de la generación y almacenamiento de energía en forma de adenosin-trifosfato (ATP). Los factores que influyen en la respiración celular, se ven involucrados desde el ingreso del oxígeno al organismo por los pulmones, el transporte por sistema cardiovascular y la distribución del flujo macro y microvascular que irriga los tejidos, así como la capacidad mitocondrial de captura y utilización desarrollado en cada organismo, donde intervienen factores como edad, género, altura, peso, así como estímulos que pueden provenir desde el sistema simpático y la concentración de sustancias

vasoactivas, función vasomotora y estructuras microvasculares. En sujetos no entrenados, el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) está limitado por la capacidad mitocondrial de capacitación y uso de oxígeno, donde se ven modificados otros factores que intervienen en el suministro de oxígeno.^{1,4,5}

Transporte de Oxígeno: El oxígeno es un componente poco soluble en agua y plasma, por lo que requiere ser transportado; los eritrocitos son el medio ideal de transporte, dada su carencia de núcleo y mitocondria no representan un conflicto de consumo; por ello factores cardiovasculares como el gasto cardiaco influyen de forma significativa en el transporte; sin embargo, existen otros factores que alteran este mismo relacionados con la fijación a la hemoglobina, como alteraciones en el pH, concentración de dióxido de carbono, 2,3 difosfoglicerato y alteración en la temperatura, afinidad definida como p_{50} , que representa la concentración de oxígeno con la cual se logra el 50% de saturación de la hemoglobina.¹ Por otra parte permanece inconcluso cual de los pases en el transporte de oxígeno limita de forma más preponderante el VO_{2max} , sabiendo que el consumo de oxígeno es el producto de la administración de oxígeno y la extracción mitocondrial; por lo tanto, ni la capacidad de administración de oxígeno ni la demanda podría exceder o limitar el VO_{2max} ; sin embargo, en sujetos sanos existe una reserva fisiológica que limita el VO_{2max} de la difusión periférica de oxígeno desde los capilares a los tejidos, mientras que en estados de estrés estas características basales pueden hacer la diferencia dramática en la disponibilidad de oxígeno (DO_2) crítico, con un valor en sujetos normales alrededor de 21 ml/kg/min.^{1,4,5}

Aporte a los tejidos: La entrega de oxígeno que llega a los tejidos es regulada de forma activa y pasiva mediante los cambios de la microcirculación, lo que asegura la DO_2 , para alcanzar las demandas celulares. Kuper y cols propusieron el efecto remolino, donde un efecto de succión determina la transferencia de oxígeno, lo que implica que el consumo de oxígeno crea un gradiente negativo por parte de la célula. Cuando hay alguna alteración, existen

mecanismos compensadores como el volumen sistólico, la frecuencia cardiaca, redistribución de flujo, reclutamiento capilar y cambios en afinidad de hemoglobina y el punto en el que estos mecanismos fallan se denomina DO₂ crítica y éste se relaciona en falla en el consumo de oxígeno. La difusión puede verse alterada cuando se modifica el gasto cardiaco aunque la entrega y la P₅₀ no cambien, ya que se ha visto que no influyen de forma significativa al compararlos con la capacidad de captura del músculo, puesto que el entrenamiento puede mejorar la capacidad de reserva mitocondrial cuando el gasto cardiaco permanece máximo de forma constante, permaneciendo el VO₂max sin alteración y cambiando su limitación al aporte de oxígeno.^{1,4,5}

Rol de hemoglobina: Los glóbulos rojos expuestos a hipoxia liberan ATP, este genera vasodilatación local con incremento de flujo sanguíneo uniéndose a receptores purinérgicos P₂Y₁ y P₂Y₂ en el endotelio vascular con la producción de óxido nítrico, prostaglandinas y factor hiperpolarizante derivado del endotelio. En estados de hipoxia existe un incremento en la producción de eritropoyetina, incrementando la producción de eritrocitos y el VO₂max, siendo la variabilidad en éste último atribuible a la mejoría de los niveles de hemoglobina hasta en un 14%; sin embargo, aunque cambios en la masa de hemoglobina potencialmente pueden alterar el VO₂max, reducciones mínimas no tiene gran influencia e incrementos del 1% repercuten hasta en 0.8% del VO₂max.^{1,6}

Relación entre disponibilidad y consumo de oxígeno.

La DO₂ es la fracción de oxígeno que llega a los tejidos metabólicamente activos y está en relación a la demanda de oxígeno; sin embargo, es difícil de medir clínicamente y se considera debe de mantenerse entre 400 y 600 ml/min/m².¹

Consumo de oxígeno: Representa el volumen de oxígeno utilizado por los tejidos por minuto y es calculado por la ecuación de Fick reversa: $VO_2 = Q \times (CaO_2 - CvO_2)$, considerado normal alrededor de 240ml, o 170ml/min/m² si es expresado por superficie corporal; en reposo representa el 25% de la DO_2 y hablando de la avidéz de los tejidos se refiere a la extracción de oxígeno calculada por $(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$ o bien VO_2 / DO_2 .¹

Consumo máximo de oxígeno: Es la capacidad de transportar y consumir oxígeno durante un trabajo extenuante y se relaciona con la aptitud cardiorrespiratoria, usado como índice en este campo; es decir, la capacidad aeróbica y que por ende define los límites de la función cardiovascular. El promedio es de 40 ml/kg/min en atletas y 24 en no atletas según un estudio en el 2014 y los mecanismos de regulación que determinan el VO_{2max} son tanto circulatorios como neurales. Cuando el umbral del intercambio gaseoso es $2.2 + 0.26$ el pico del VO_2 representa la VO_2 max.⁷⁻¹³

Relación DO_2/VO_2 : Entre estos dos existe una interdependencia con cierto grado de variación primaria de la relación lineal; cuando existe una disminución primaria de la DO_2 se mantiene el nivel de consumo por incremento de extracción, llevado a un nivel crítico de DO_2 2.1 y 6.2 ml/min/kg y por ende con incremento de nivel de lactato. En los pacientes críticos con hipoxemia, depresión miocárdica o anemia, es trascendental cuando disminuye la DO_2 y se mantiene constante el consumo y si la relación entre el consumo de oxígeno observado y el determinado de un pacientes (oVO_2/nVO_2) no puede ser mantenida igual a 1 se produce disoxia. El incremento en las cámaras cardíacas,

densidad de los capilares, número de las mitocondrias e hipertrofia de las fibras musculares contribuye al incremento del consumo máximo de oxígeno en personas entrenadas. Sin embargo, al elevar a valores suprafiológicos el índice cardíaco, DO_2 y VO_2 , se ha demostrado que no se reduce de forma significativa la mortalidad en pacientes críticamente enfermo. Si bien existe una relación bifásica con zona dependiente de aporte y zona independiente de aporte de oxígeno, el Dr Ronco comenta que no existe una deuda real de oxígeno y que permanece en controversia el hecho de que el incremento de la DO_2 represente un beneficio en el tratamiento de estos pacientes.^{1,10}

Evaluación de oxigenación tisular.

Para a la evaluación de la oxigenación tisular se usan medidas regionales a órganos sensibles, ya que una valoración general para todos los órganos es poco confiable dados los cambios regionales en los pacientes críticos y esta técnica se describe como reflejo de la microvasculo-oxigenación.²

Shapiro y cols han propuesto en un estudio la correlación oxigenación tisular con mortalidad y demostraron que en pacientes con sepsis, la saturación tisular baja se correlacionó con disfunción orgánica y mortalidad y que estos pacientes se benefician de manejo intensivo temprano.¹⁴

Dentro de los modos de evaluar la oxigenación tisular está el lactato sérico, marcador sensible de hipoxia tisular, aunque suele ser más efectivo la relación lactato/piruvato, siendo superior a la determinación de lactato de forma aislada; sin embargo, los métodos para detección de piruvato son inexactos. La oximetría venosa se ha propuesto para describir la oxigenación tisular como reflejo del

deterioro en la microcirculación. La diferencia de dióxido de carbono (CO_2) se relaciona a la caída en el gasto cardiaco de forma inversamente proporcional; sin embargo, una diferencia de PCO_2 estrecha no excluye hipoxia tisular ya que no se relaciona directamente con producción anaeróbica de CO_2 .^{1,14}

Otros estudios de gabinete incluyen el uso de resonancia magnética nuclear con fósforo 31, confiable pero no disponible para uso clínico; PO_2 y pH tisular por medios de electrodos tipo Clark sobre superficie de tejidos, modo invasivo con rápida detección de la caída de oxigenación en tejidos; tonometría de pH intramucoso gástrico que no ha demostrado mejoría en pronóstico cuando se usa para guiar la reanimación y capnometría sublingual, la cual no cuenta con los inconvenientes de la tonometría gástrica; sin embargo, es menos sensible en comparación a los cambios en mucosa gástrica. No hay métodos que se consideren estándar de oro con los que sean comparados estos métodos para evaluar la disoxia, por lo que las acciones basadas en los valores determinados por estos medios debe de tomarse con precaución.^{1,14}

La relación entre saturación tisular y SvO_2 no ha sido bien definida; sin embargo, se ha encontrado que un saturación de 82% tisular puede ser un parámetros para reanimación, ya que ésta y la SvO_2 pueden comportarse de una forma similar; sin embargo, no reflejan ser completamente una medida de reversión de la hipoxia. Los pacientes con sepsis presentan alteración en la oxigenación tisular y la detección temprana de cambios en la microcirculación podrían lograr la mejoría en el diagnóstico y optimización de los parámetros hemodinámicos.^{2,14}

Oxígeno y sepsis.

El oxígeno es transferido desde el aire hasta la mitocondria en varios pasos de difusión y convección, limitado particularmente por capilares y fibras musculares activas que regulan el consumo máximo de oxígeno en sujetos sanos para sostener el metabolismo aeróbico la células requieren un suministro constante de oxígeno. Problemas hematológicos, musculares y respiratorios afectan el consumo de oxígeno tanto arterial como venoso y por ende el $VO_2\text{max}$; los cambios ocasionados por la sepsis incluyen alteraciones en la macro y microcirculación, para lo que se han diseñado metas de reanimación temprana con el fin de restaurar estas alteraciones y mejorar la perfusión a nivel tisular.^{1,2,5,15}

La respiración celular se lleva a cabo a nivel mitocondrial por medio de un intercambio de electrones, la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD⁺) y la flavina-adenina-dinucleótido (FAD⁺) sirven como aceptores de electrones y los transportan hasta la mitocondria en forma de NADH y FADH por reacciones de oxidorreducción para la producción de fosfatos de alta energía conocidos como ATP. La concentración de adenosin difosfato (ADP), fosfato inorgánico e hidrogeniones se mantiene bajas por la fosforilización oxidativa con el fin de generar una producción adecuada de ATP. En hipoxia la producción de ATP no es suficiente y se acumula adenosin mono fosfato (AMP) en citosol, en esta situación se estimula la glicolisis y se incrementa lactato, así como la generación de ATP a través de glucosa + fosfato inorgánico + ADP. La fosfocreatina es otra fuente de de ATP mediante creatiniquinasa, por medio de fosforilación; sin embargo, en la hipoxia existe concentración baja de fosfocreatina en los tejidos y aunque se desconoce el nivel crítico de oxígeno en la fosforilación, en los sujetos críticos no es el único determinante. La concentración de adenosina, un

metabolito vasoactivo en el intersticio se relaciona con la intensidad del ejercicio y el estrés; la infusión de ATP intra-arterial durante el ejercicio ha mostrado incrementar la conductancia vascular y disminuir la extracción de oxígeno; sin embargo, ha mostrado tener poco impacto en la microcirculación y el consumo de oxígeno medido; con adenosin infundida la conductancia disminuye y el $VO_2\text{max}$ se ve limitado por la disponibilidad de oxígeno, entonces en situaciones en que hay buena perfusión si no existe buen transporte éste representa el determinante del $VO_2\text{max}$. La hipoxia puede elevar el flujo sanguíneo pero disminuye la disponibilidad de oxígeno y limita el $VO_2\text{max}$; estudios con adenosina infundida al 80% del rango de trabajo en hiperoxia puede incrementar la conductancia vascular y elevar el flujo sanguíneo. La tasa de trabajo es atenuada en hipoxia; sin embargo, a la más alta tasa de trabajo, la adición de adenosina incluso en hiperoxia, la conductancia cae hasta los niveles observados en estados de hipoxia; de forma similar cuando se someten a cierta altitud hay una reducción paralela en el gasto cardiaco y la regulación vascular que limita el $VO_2\text{max}$.^{1,3,6,16}

La relación VO_2/DO_2 alterada con una DO_2 crítico alto representa dependencia patología de DO_2 o establecimiento de un nuevo nivel de DO_2 crítico. La DO_2 crítico no está incrementada en las fases finales del choque séptico, así como el producto de la extracción del oxígeno.¹

Cuando el trabajo es muy intenso, el consumo de oxígeno puede exceder incluso hasta 8 veces su valor usual, resultando en incremento de la liberación de CO_2 . El incremento de la capacidad enzimática mitocondrial resultante, incluso sin elevación del $VO_2\text{max}$, podría incrementar la capacidad de tolerancia al ejercicio; cuando se confronta con un reto metabólico a aquellas personas que

no presentan esta capacidad, puede originar manifestaciones serias de estrés, ya que la actividad física regular muestra una capacidad aeróbica mayor; por ende, la limitación es atribuida al suministro de oxígeno al músculo dado que la actividad oxidativa de la mitocondria excede el oxígeno que pueda ser entregado a cierto $VO_2\text{max}$. El metabolismo anaerobio comienza durante la segunda mitad del tiempo en que se inicia el estrés cuando la entrega de oxígeno es más difícil y el ácido láctico incrementa en el torrente sanguíneo y el músculo, conocido como umbral anaeróbico. El ejercicio dinámico involucra incremento de la masa muscular; sin embargo, el incremento en el $VO_2\text{max}$ no cambia el poder de trabajo después del segundo minuto de ejercicio y es conocido como componente lento de $VO_2\text{max}$.^{4,5,10,13,15,17}

En el ejercicio intenso y constante el gasto cardíaco es bajo y la extracción de oxígeno alta; sin embargo, cuando se presenta falla cardíaca ante $VO_2\text{max}$ disminuido (menor de 13.6ml/kg/min), ésta suele ser más sintomática y clínicamente prominente. En pacientes entrenados el gasto cardíaco continúa elevándose de forma lineal hasta una meseta en el agotamiento y cuando se logra un $VO_2\text{max}$ por encima del 100% del umbral, el gasto cardíaco no incrementa a pesar de que sí lo hace el trabajo cardíaco.^{12,15,17,18}

Pruebas para determinar el consumo máximo de oxígeno.

El $VO_2\text{max}$ es uno de los parámetros más usados para la evaluación en la fisiología del ejercicio y aptitud cardiorrespiratoria, además es usada como una medida adicional al cálculo de equivalentes metabólicos (METs); sin embargo, la medición directa del $VO_2\text{max}$ técnicamente requiere acceso a laboratorios costosos, equipo y personal especializado. La prueba de ejercicio cardiopulmonar es el estándar de oro para la evaluación de la intolerancia al

ejercicio en pacientes con enfermedad cardiaca y pulmonar y el Colegio Americano de tórax recomienda la prueba de ejercicio cardiopulmonar para determinar el $VO_2\text{max}$ y con esto predecir el riesgo perioperatorio en cirugía cadiotorácica. Las guías del colegio Americano de Tórax consideran riesgo bajo con $VO_2\text{max}$ mayor a 15, medio 10-15 y alto menor a 10 ml/kg/min, en el que bajo riesgo reporta una sobrevida del 100% y en alto riesgo del 59%.^{7,8,11,12,18,19,20}

La prueba de incremento paulatino de ejercicio es usada para calcular el umbral aeróbico, puntos de compensación respiratoria y consumo de oxígeno al pico de la tasa de trabajo (o consumo máximo de oxígeno), usando la ecuación de Fick: $VO_2\text{max} = Q (CaO_2 - CvO_2)$. La prueba de ejercicio intenso constante puede alcanzar una extracción más alta de oxígeno al agotamiento debido a la fatiga progresiva, dado el alto recambio de ATP, pero no hay diferencia significativa entre ambas pruebas para la obtención de $VO_2\text{max}$; sin embargo, la tensión arterial y el gasto cardiaco fueron más altas en la prueba con incremento, dado que el $VO_2\text{max}$ es limitado por el sistema cardiovascular en esta prueba.¹⁸

El consumo máximo de oxígeno muestra una relación directa con la ventilación máxima y la frecuencia cardiaca máxima y correlación negativa en relación al peso. El entrenamiento incrementa el $VO_2\text{max}$ por incremento del gasto cardiaco secundario a un volumen latido mayor así como diferencia arterio-venosa (AV) de oxígeno. La tasa de trabajo constante puede estimar de forma precisa la respuesta del VO_2 al incremento del ejercicio, el rango por el cual estos parámetro pueden ser derivados con el 80% del $VO_2\text{max}$, por otra parte el pico de VO_2 se obtiene más rápido en rampas mas inclinadas.^{10,13,15}

La frecuencia cardiaca ofrece una alternativa viable a las ecuaciones

metabólicas para estimar el VO_2 max durante ejercicios dinámicos por encima del umbral del intercambio gaseoso; sin embargo, la frecuencia cardiaca en reposo no correlaciona mucho con el VO_2 en reposo, la cuestión es que el VO_2 y la frecuencia cardiaca a menudo pueden ser reordenados dentro de la ecuación de Fick para estimar el volumen sistólico. El poder cardiaco es el producto de la presión arterial media por el gasto cardiaco; durante el ejercicio la medición del poder cardiaco permite determinar si el trabajo del corazón continua incrementando a la misma intensidad a la que la intensidad del ejercicio lleva al agotamiento; sin embargo, la circulación es máxima en relación al VO_2 max, aunque el gasto cardiaco continúe incrementando. Cuando se incrementa el VO_2 max por encima del 100% del umbral, el comportamiento del VO_2 y gasto cardiaco son similares; sin embargo, la presión arterial tiende a incrementar más, lo que resulta en un trabajo cardiaco incrementado, por lo que existe una disociación entre gasto cardiaco y trabajo cardiaco; sin embargo, el poder cardiaco se relaciona más al comportamiento de la presión arterial.^{12,17}

Se han realizado estudios para estimar el VO_2 en relación a la frecuencia cardiaca máxima y en reposo propuesta por Uth y cols, así como también la fórmula por el Colegio Americano de Medicina del Deporte VO_2 max = $(0.2 \times S) + (0.9 \times S \times G) + 3.5$. Con la fórmula del Colegio Americano de Medicina del Deporte el VO_2 max se obtiene un valor mayor que el medido, por lo que se sobrestima el VO_2 max en atletas con una variación de hasta el 14%, Peterson y cols, observaron un incremento en 0.2 en la variación cuando se agregó genero, edad, IMC y nivel de actividad; sin embargo, si es útil en población heterogénea.^{7,19}

Si se reemplaza la frecuencia cardiaca máxima por la frecuencia máxima para la

edad puede resultar en una diferencia mayor entre el $VO_2\text{max}$ medido y estimado; sin embargo, solo representa alrededor de un 3% de estimación de error. Uth y cols proveen una forma simple y útil para determinar el $VO_2\text{max}$. Errores de estimación son atribuidos generalmente a diferencias en la eficiencia de la mecánica y factores como edad mayor exacerba el error de estimación, pues se asocia con una disminución del $VO_2\text{max}$ y la frecuencia cardiaca máxima. Por medio de la frecuencia cardiaca los valores máximos fueron predichos para la edad de una ecuación validada derivada de una población similar, donde la $FC_{\text{max}} = 208 - 0.7$ por la edad; sin embargo, el $VO_2\text{max}$ es infraestimado en población joven y sobrestimado en población adulto mayor; estudios recientes muestran que el $VO_2\text{max}$ disminuye con la edad en ambos sexos, de ahí la sobrestimación en pacientes ancianos; por lo que el error de estimación se relaciona directamente con la edad de los pacientes. Las fórmulas utilizadas regularmente usan 7 para adicionar al $VO_2\text{max}$ en reposo más la energía.^{8,19}

Se sugiere que un nivel óptimo de $VO_2\text{max}$ durante el ejercicio mantiene la capacidad alrededor de 41.5 ml/kg/min; el $VO_2\text{max}$ es estimado con la fórmula $VO_2\text{max} = 56.981 + (1.242 \times TT) - (0.805 \times IMC)$, con error estándar de 2.8 ml/kg/min, de hasta 11%. Sin embargo la fórmula la sobrestima en sujetos sin entrenamiento físico. La relación entre frecuencia cardiaca y $VO_2\text{max}$ se ve incrementada de forma no lineal y regularmente es medida por calorimetría indirecta.⁹

La frecuencia cardiaca y el $VO_2\text{max}$ son ampliamente usados para valorar la capacidad aeróbica y prescribir programas de ejercicio, pero es importante diferenciar entre el $VO_2\text{max}$ y la reserva de $VO_2\text{max}$, así como la frecuencia

cardiaca máxima y la reserva de la frecuencia cardiaca; por lo que, los porcentajes del consumo máximo de oxígeno y la frecuencia en ocasiones no pueden ser correlacionados de forma directa; sin embargo, hablando de reserva, tiene mayor correlación, incluso con una relación 1:1.²¹

Incluso hay estudios que intentan mejorar las determinantes del VO_2 max, algunos incrementan la DO_2 usando la vasodilatación de circulación sistémica con prostaciclina (5ng/kg/min), donde los no sobrevivientes incrementaron 19% el VO_2 en comparación a 5% en los sobrevivientes. Tuchschildt encontró mayor mortalidad en quienes se obtuvo una DO_2 supranormal (72 vs 50%), donde quienes tuvieron parámetros hemodinámicos elevados e índice cardiaco mayor de 4.5 L/min/m² tuvieron mayor sobrevida. Estudios con dobutamina en aquellos no respondedores que incrementaron el lactato un 25% tuvieron mortalidad del 44.4 % en comparación a 8.7% en el grupo respondedor. Los que demostraron incremento del VO_2 tuvieron edad y APACHE más elevados.¹

Cuando se correlacionó el 50% de la reserva de la frecuencia cardiaca y el 50% de la reserva de VO_2 en relación al VO_2 medido y estimado, tuvieron relación de 0.74 y 0.94 respectivamente. El VO_2 puede ser predicho de mejor forma que la frecuencia cardiaca y aunque existe una relación entre ambas no es directa y al ser usado como marcadores de predicción, se debe de tener mucha precaución.²¹

2. JUSTIFICACION:

El consumo máximo de oxígeno es un determinante relevante del trabajo cardiorrespiratorio y metabolismo aeróbico, la medición del consumo de oxígeno de forma directa no se realiza de forma rutinaria debido a las implicaciones técnicas que representa. Se ha diseñado una forma indirecta de calcular el consumo máximo de oxígeno que ha mostrado ser equiparable a la medición directa, que se correlaciona sobre todo con la medición de la frecuencia cardiaca en reposo y su fluctuación, corroborando su fluctuación en población sana. En Estados Unidos hay hasta 751,000 casos de sepsis por año, con una mortalidad asociada de 28.6%; los pacientes en estado séptico presentan alteraciones a nivel celular específicamente mitocondrial, con inferencia directa en el metabolismo aeróbico, con implicaciones graves en relación a la recuperación celular cuando sus procesos se ven alterados; por lo que, la medición del consumo máximo de oxígeno del paciente con sepsis en sus distintas fases puede representar un factor pronóstico relevante en esta población en la terapia intensiva y de forma indirecta en la repercusión celular al ingreso de estos pacientes y así identificar a los pacientes que se benefician de maniobras tempranas y dirigidas.

Nosotros modificamos la fórmula de Uth Niels y cols: $VO_2\text{max} = 15 \times (\text{Frecuencia cardiaca máxima durante ejercicio} / \text{Frecuencia Cardiaca en reposo})$, sustituyendo la frecuencia máxima durante ejercicio por la frecuencia cardiaca máxima para la edad y la frecuencia en reposo por la frecuencia cardiaca a las 24 horas de ingreso a terapia intensiva. El $VO_2\text{max}$ modificado = $15 \times \text{Frecuencia cardiaca máxima para la edad} / \text{frecuencia cardiaca a las 24 horas}$. A pesar de los avances tecnológicos se requieren sistemas de monitoreo de la función mitocondrial a la cama del paciente, que reflejen de forma directa las alteraciones en el metabolismo del oxígeno; existen sistemas como la respirometría mitocondrial, pero solo se han realizado estudios en animales y en voluntarios sanos, por lo que se requiere de mayor número de estudios para ser aplicado de forma habitual en la práctica clínica diaria.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

3.1. PREGUNTA GENERAL:

¿Qué utilidad tiene la estimación del consumo máximo de oxígeno como marcador pronóstico para mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de terapia intensiva?

3.2. PREGUNTA ESPECIFICA

¿Qué utilidad tiene la estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula, como marcador pronóstico al ingreso en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva, como predictor de mortalidad?

¿Es posible establecer un umbral de consumo máximo de oxígeno estimado por fórmula, que permita intensificar las maniobras de reanimación al ingreso en pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de terapia intensiva?

4. HIPOTESIS:

4.1. Hipótesis Central:

La estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula, representa un marcador pronóstico de utilidad en los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva.

4.2. Hipótesis Nula:

La estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula, no representa un marcador pronóstico de utilidad en los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva.

4.3. Hipótesis Alternativa:

La estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula, representa un marcador de respuesta a tratamiento en metas tempranas de reanimación, en pacientes con sepsis y choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva.

5. OBJETIVOS:

5.1. Objetivo general:

Evaluar la utilidad de la estimación de consumo máximo de oxígeno como marcador pronóstico para mortalidad en los pacientes con sepsis y choque séptico.

5.2. Objetivos específicos:

- Determinar si la estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula representa un factor pronóstico para mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico al ingreso a la unidad de terapia intensiva.
- Establecer umbral de consumo máximo de oxígeno estimado por fórmula, que permita intensificar las maniobras de reanimación al ingreso en pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de terapia intensiva.

6. MATERIAL Y METODOS:

6.1. Diseño del estudio: Estudio multicentrico de Cohorte, longitudinal, analítico.

6.2. Universo: Pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de sepsis.

6.3. Muestra: Pacientes mayores de 18 años que ingresan a la unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad, Centro Medico ABC y con diagnóstico de sepsis y que cumplan con los criterios de inclusión para el protocolo de estudio

6.4. Criterios de inclusión.

- Edad mayor de 18 años.
- Sexo indistinto
- Ingreso a unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis.
- Cumpla criterios de sepsis.
- Que muestre en expediente, historial completo de las variables requerías para el estudio.

6.5. Criterios de Exclusión.

- Que no se cuente con historial completo en expediente.
- Que provenga de otra unidad hospitalaria ya con diagnóstico de choque séptico.
- Uso previo al internamiento o en las primeras 24 horas de antiarrítmicos.
- Trastornos del ritmo conocidos previo al ingreso.
- Uso de marcapaso.

6.6. Variables:

Variables Independientes

Frecuencia cardiaca máxima para la edad:

- Definición conceptual. Umbral del número de contracciones del corazón en un minuto, en relación a la edad de una persona.
- Definición operativa. Se obtiene mediante la fórmula = 220 - edad.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Latidos por minuto.

Frecuencia cardiaca a las 24 horas:

- Definición conceptual. Número de contracciones del corazón en un minuto.
- Definición operativa. Valor numérico asignado a la frecuencia cardiaca a las 24 horas de ingreso a unidad de terapia intensiva.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Latidos por minuto.

Variables Dependientes

Consumo máximo de oxígeno estimado:

- Definición conceptual. Índice de volumen máximo de oxígeno consumido por los tejidos.
- Definición operativa. Valor numérico estimado por la fórmula $VO_2\text{max modificado} = 15 \times (\text{Frecuencia cardiaca máxima para la edad} / \text{frecuencia cardiaca a las 24 horas})$.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. ml/kg/min.

Choque séptico

- Definición conceptual. Estado de compromiso hemodinámico caracterizado por hipotensión persistente, originado por un proceso infeccioso que no responde a manejo hídrico y requiere el uso de sustancias vasoactivas.
- Definición operativa. Uso de sustancias vasopresoras en el contexto de sepsis, registrado en el expediente.
- Tipo de variable. Cualitativa nominal.
- Escala de medición. 1, Sí; 0, No.

Estancia hospitalaria

- Definición conceptual. Tiempo que transcurre entre el ingreso a una unidad hospitalaria y su egreso, sea cual sea el motivo de éste.
- Definición operativa. Tiempo desde su ingreso a la unidad hospitalaria y la maniobra desenlace; consignada en la hoja de datos.
- Tipo variable: Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Días de estancia hospitalaria.

Muerte

- Definición conceptual. Cese de las funciones vitales de un ser vivo.
- Definición operativa. Cese de las funciones vitales de un ser vivo, relacionada directamente a el proceso infeccioso o sus complicaciones, en un periodo de vigilancia de 30 días, consignado en el expediente.
- Tipo de variable. Cualitativa nominal.
- Escala de medición: 1, Sí; 2, No.

Variable Confusoras

SOFA

- Definición conceptual. Es el acrónimo en inglés “Sequential Organ Failure Assessment score” (score SOFA). Es utilizado para seguir el estado del paciente durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Definición operativa. Valor calculado de acuerdo al puntaje obtenido de acuerdo a variables clínicas y bioquímicas la ingreso del paciente; con la tabla de variables consignada en la hoja de recolección de datos en el anexo 1; tomado como puntaje 0-8 mortalidad menor al 3%, y con puntaje igual o mayor de 9, de más del 20%.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Puntaje.

Variables Demográficas

Edad.

- Definición conceptual. Estado de desarrollo corporal semejante, desde el punto de vista de los exámenes físicos y de laboratorio, a lo que es normal para un hombre o una mujer con el mismo tiempo de vida cronológica.
- Definición operativa. Número de años vividos, consignado en el expediente clínico.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Número de años.

Género.

- Definición conceptual. Clasificación del sexo de una persona en masculino, femenino o intersexual. Sexo particular de una persona.

- Definición operativa. Sexo consignado en el expediente clínico. Tipo de variable.
- Nominal dicotómica.
- Escala de medición. 1: Hombre, 2: Mujer.

Peso

- Definición conceptual. Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo.
- Definición operativa. Peso en kilogramos consignado en el expediente clínico.
- Tipo de variable. Cuantitativa discreta.
- Escala de medición. Kilogramos.

Sitio de infección

- Definición conceptual. Sitio anatómico donde se originó el proceso infeccioso que ocasionó la sepsis.
- Definición operativa. Sitio anatómico consignado en el expediente como causante de sepsis.
- Tipo de variable. Nominal
- Escala de medición. No

6.7. Descripción general de estudio.

Este estudio fue conducido y asesorado por un médico adscrito al departamento de Medicina Crítica del Hospital San Ángel Inn Universidad; se llevó a cabo por parte de residente de medicina crítica involucrado en la selección de pacientes y recolección de datos.

Para el análisis de los pacientes se revisó el expediente clínico de los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis y posterior a cumplir criterios de inclusión y exclusión se determinó la escala de

SOFA, así como la recolección de datos, frecuencia cardiaca, lactato, uso de agentes vasoactivos y variables epidemiológicas basales.

Se calculó el consumo máximo de oxígeno mediante la fórmula $VO_2\text{max}$ modificado = $15 \times (\text{Frecuencia cardiaca máxima para la edad} / \text{frecuencia cardiaca a las 24 horas})$ al ingreso de los pacientes con sepsis y se comparó dividiendo en grupos de acuerdo a nivel de consumo máximo de oxígeno estimado. Se analizó su desenlace, comparando ambos grupos en relación a mortalidad y requerimiento de agentes vasoactivos.

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del programa SPSS versión 17® statistic 21; en el cual se realizó descripción de variables cuantitativas y cualitativas con media, desviación estándar, frecuencia y porcentajes, análisis bivariado por medio de Chi^2 , curva ROC y riesgo relativo, tomando como significancia estadística p menor de 0.05.

Método de recolección.

Se llevó a cabo recolección de datos, por revisión de expediente y se documentaron datos en la hoja de recolección, para posteriormente vaciarlos en base de datos Excel.

7. LOGISTICA:

7.1. Recursos Humanos.

Investigador Principal: Médico Residente de Medicina Critica del Hospital San Angel Inn Universidad.

Asesor Metodológico: Maestro en Ciencias Médicas.

Departamento de Medicina Critica del Hospital San Angel Inn Universidad

7.2. Recursos Materiales.

Libreta de Registro de pacientes, expedientes clínicos, hojas de recolección de datos, discos de almacenamiento de información, 1 Laptop, Software ganttproject-2.0.6, SSPS versión 17®, Software Excel de Microsoft® Company, y material de papelería para la impresión de los artículos y fichas bibliográficas.

7.3. Recursos Financieros.

Los propios recursos que disponga el tesista. No se cuenta con financiamiento externo al Hospital San Angel Inn Universidad

7.4. Cronograma de actividades:

	Abril	Mayo	Junio	Julio
Diseño del protocolo				
Diseño metodológico				
Recolección de datos				
Análisis y presentación de resultados				

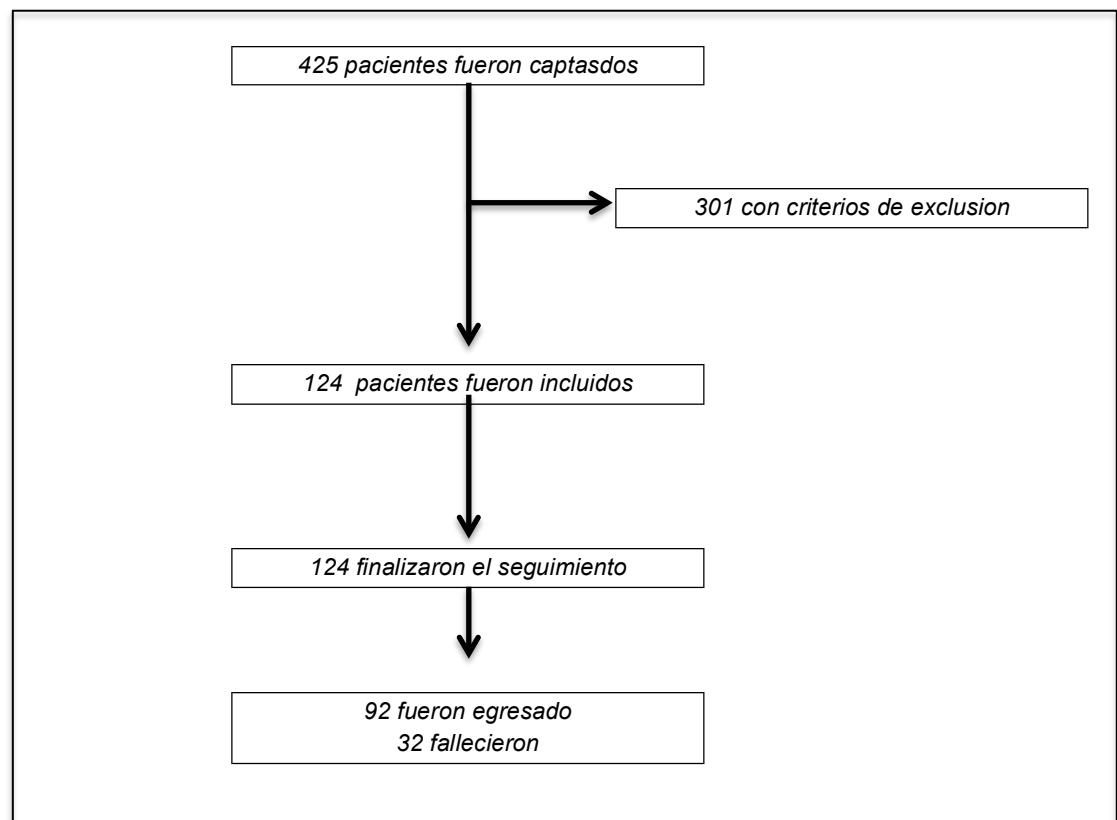
8. BIOETICA:

Con base en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial referente a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, cuya última revisión se llevo a cabo en la 59ª Asamblea General realizada en Seúl, Corea, en octubre de 2008 y en la Normatividad derivada de la Ley General de Salud Mexicana en su apartado de investigación y las normas técnicas 313, 314 y 315 publicadas el 26 de julio de 1988 y en base a las disposiciones por el Artículo 16 en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación en todo momento, por lo que por ninguna razón se capturará el nombre del paciente, solo se extraerá el número de expediente y los datos mencionados anteriormente del expediente clínico, así como sus variables clínicas y resultados obtenidos a partir de la entrevista, revision de expedientes y muestras biológicas.

Con base en la Normatividad derivada de la Ley General de Salud Mexicana en su apartado de investigación y las normas técnicas 313, 314 y 315 publicadas el 26 de julio de 1988 y en base a las disposiciones por el Artículo 17 de dicho documento, se considera un estudio de riesgo mayor que el mínimo, por lo que se dispondrá de hoja de consentimiento informado para la inclusión del individuo en el protocolo, y el derecho a retirarlo en cualquier momento del mismo ya sea de manera verbal o escrita. Este protocolo será presentado ante los comités de Bioética del Hospital San Angel Inn Universidad para su aprobación especial y orientada.

9. RESULTADOS:

En el periodo de enero 2013 a junio de 2019 se llevó a cabo el reclutamiento de 425 pacientes que ingresaron a la unidad de Terapia Intensiva de tres centros hospitalarios con diagnóstico de sepsis, de los cuales 301 pacientes fueron omitidos por criterios de exclusión y solo 124 concluyeron el seguimiento para el estudio.



De los 124 pacientes analizados, 69 fueron hombres (56%) y 55 mujeres (44%), con en edad de 70 ± 15 (27 – 96) años (Tabla 1).

Tabla 1: Características demográficas:

Variable:	Paciente: (n=124)
<i>Edad</i>	<i>70 ± 15 (27 – 96)</i>
<i>Genero</i>	
<i>Hombre</i>	<i>69 (56%)</i>
<i>Mujer</i>	<i>55 (44%)</i>
<i>Sitio de infección:</i>	
<i>Pulmonar</i>	<i>66 (53%)</i>
<i>Abdomen</i>	<i>28 (28%)</i>
<i>Urinario</i>	<i>19 (15%)</i>
<i>Parte blandas</i>	<i>6 (5%)</i>
<i>Hematologicos</i>	<i>3 (2%)</i>
<i>Otros</i>	<i>2 (2%)</i>
<i>SOFA</i>	<i>6 ± 3.5 (2-18)</i>
<i>Sepsis</i>	<i>46 (37%)</i>
<i>Choque Séptico</i>	<i>78 (63%)</i>

El sitio de infección al ingreso en su mayoría fue de origen pulmonar con 66 pacientes (53%), seguido de foco abdominal con 28 pacientes (23%), urinario con 19 pacientes (15%), tejidos blandos 6 pacientes (5%) y de origen hematológico y otros no clasificados anteriormente 5 pacientes (4%). Se determinó la escala de gravedad SOFA al ingreso con 6 ± 3 (2 – 18) puntos, 37% de los pacientes se clasificaron como sepsis y 63% choque séptico (Tabla 1).

Se obtuvo curva ROC para VO₂máxima modificada a las 24 horas, con un área bajo la curva de 0.71 y un intervalo de confianza de 0.61 – 0.81; $p < 0.001$, con un punto de corte de 26 ml/kg/min con sensibilidad y especificidad del 70% (Figura 1).

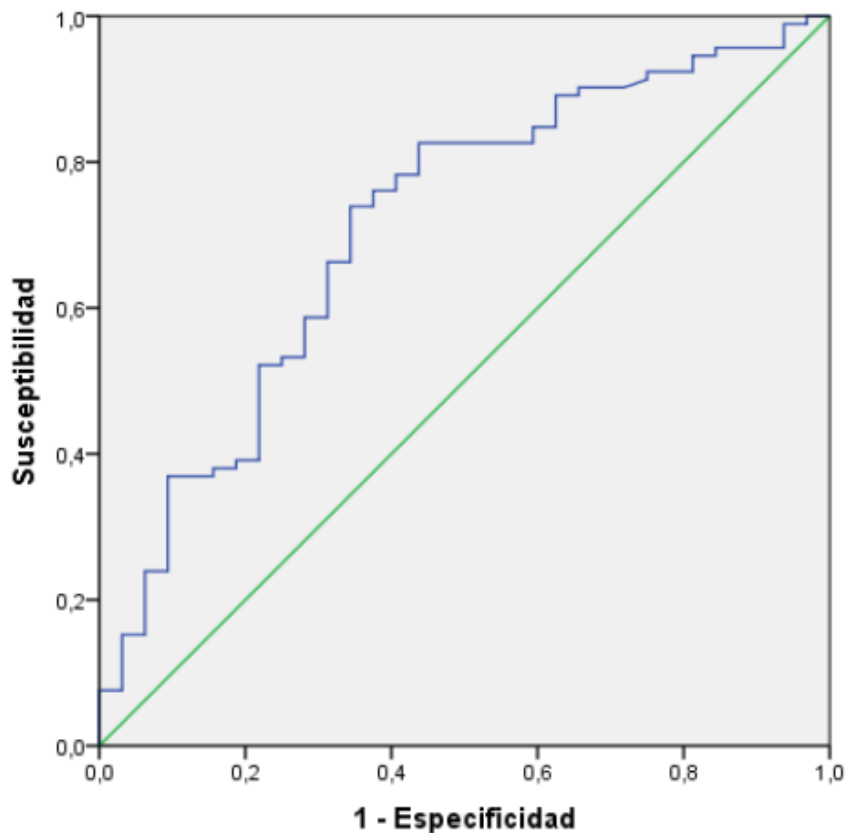


Figura 1. Curva ROC para mortalidad. ABC 0.71, IC 0.61 – 0.81, $p < 0.001$. Para un valor de 26 ml/kg/min

Se realizó curva ROC para valor de VO₂max en el total de la población para valorar aquellos que presentaban choque séptico, sin embargo la curva se encuentra próxima a la directriz, con una razón de momios de 0.64 (IC de 0.31 – 1.34), con un valor de $p = 0.27$. (Tabla 2)

Variable	RM	IC_{95%}	Valor de p
VO₂max 24	0.64	0.31 - 1.34	0.27

Tabla 2. Razón de momios para choque séptico con uso de VO₂max.

Se encontró que los pacientes con VO₂max superior a 26 ml/kg/min presentan una sobrevida del 76%, en comparación a los que tiene un VO₂max menor de 26 ml/kg/min quienes presentan una mortalidad del 60% a los 30 días, con un valor de *p* menor de 0.001. (Tabla 3)

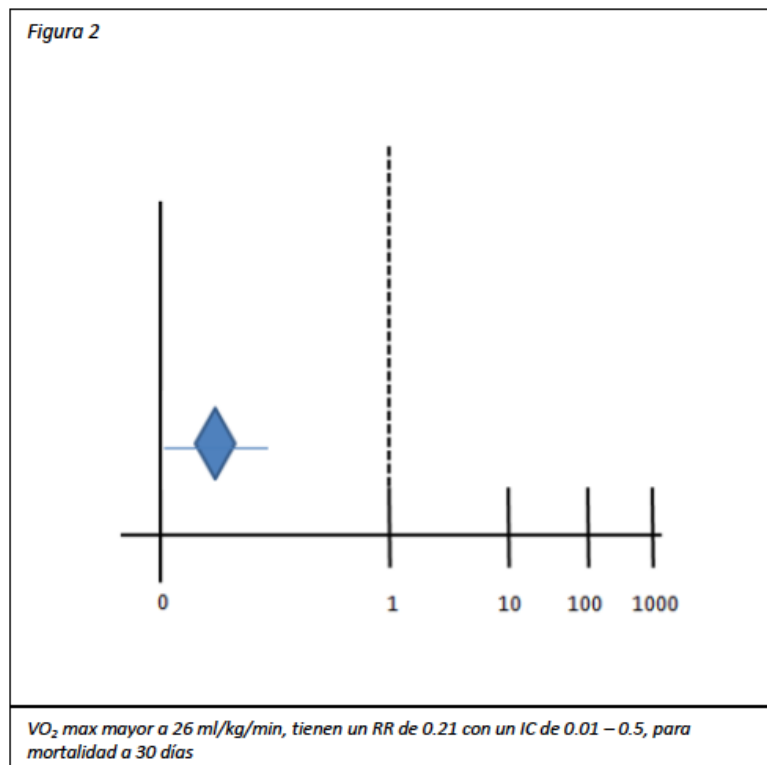
Variable	Sobrevivientes	Mortalidad
VO₂max Menor a 26 ml/kg/min	22 (24%)	19 (60%)
Mayor a 26 ml/kg/min	70 (76%)	13 (40%)

Tabla 3. Mortalidad para VO₂max con punto de corte en 26 ml/kg/min.

Los pacientes con un VO₂max mayor de 26ml/kg/min tienen un RR de 0.21 (IC 0.01 - 0.5), con un valor de *p* < 0.001, para mortalidad a los 30 días (Figura 2, Tabla 4).

Variable	RM	IC _{95%}	Valor de <i>p</i>
VO ₂ max mayor a 26 ml/kg/min	0.21	0.01 - 0.5	< 0.0001

Tabla 4. Razón de momios para mortalidad con uso de VO₂max.



De los 124 pacientes al final del seguimiento fallecieron 32 pacientes (26%).

10. DISCUSION:

El consumo máximo de oxígeno es un determinante de la reserva cardiorrespiratoria, el cual se ha estudiado ampliamente, sin embargo su aplicación en la práctica clínica diaria es difícil de llevar a cabo; por ende, la adaptación en múltiples ocasiones de una fórmula para la estimación del $VO_2\text{max}$ ha sido objeto de múltiples estudios, tomando como factores predominantes de la ecuación de Fick la frecuencia cardiaca. Tomando en cuenta que es difícil determinar una frecuencia cardiaca basal ante un organismo que se presenta en un estado de estrés, se ha determinado la frecuencia a las 24 horas como la sustitución de la frecuencia en reposo de la fórmula propuesta por Uth Niels y cols: $VO_2\text{max} = 15 \times (\text{Frecuencia cardiaca máxima durante ejercicio} / \text{Frecuencia Cardiaca en reposo})$ y la frecuencia cardiaca máxima por la frecuencia máxima para la edad, ya que la edad es un factor influyente en la disminución del consumo máximo de oxígeno y así fue aplicada para la estimación de la $VO_2\text{max}$ en esta población con sepsis.

Es bien sabido que el consumo máximo de oxígeno puede verse modificado ante edad y género, ya que el incremento en la edad genera disminución del consumo máximo de oxígeno; en nuestra población hubo homogeneidad en cuanto a edad y género, por lo que no se consideran variantes poco influyentes en el desenlace; además, factores externos que pueden alterar el componente de la fórmula para la estimación del $VO_2\text{max}$ fueron excluidos desde la selección de los pacientes.

También se obtuvo el puntaje de SOFA con una distribución homogénea, siendo pacientes que se encontraban en general en un estado de gravedad similar por una escala de severidad conocido y ampliamente aplicada a nivel mundial en las unidades de terapia intensiva.

De esta forma en este estudio mediante la estimación del $VO_2\text{max}$ por esta fórmula modificada se pudo elaborar una curva ROC para la obtención de un valor umbral que permita separar los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, señalado como 26 ml/kg/min, el cual si bien en comparación a estudios donde los atletas tiene un umbral de 40 ml/kg/min. En este caso hablamos de una población sin una preparación previa y con mayor grado de degeneración; por ende, se espera menor respuesta ante el estrés. Así mismo se pudo identificar mediante riesgo relativo aquellos pacientes en los cuales la $VO_2\text{max}$ estimada era superior a 26 ml/kg/min, mayor sobrevivencia a los 30 días. Al no ser significativo el uso de $VO_2\text{max}$ para diferenciar entre aquellos pacientes con sepsis y choque séptico, infiere que puede ser utilizado de forma indistinta en ambas poblaciones.

Este análisis permite describir aquellas poblaciones que en las primeras 24 horas someten a un estrés oxidativo a nivel mitocondrial llegando a un pico máximo de consumo de oxígeno; sin embargo, no es posible discernir entre aquellos que cursaron con una meseta o incrementaron de forma súbita, pero probablemente pueda identificar a aquellos quienes son más lábiles de cursar de forma temprana con alteraciones en la respiración celular y llevarlos a un estado de disoxia; por lo tanto, que estos se vean beneficiados de maniobras de reanimación enfocadas a los factores que alteran la relación disponibilidad/consumo de oxígeno y revertir los efectos que pueden desencadenar disfunción orgánica múltiple de forma temprana.

11. CONCLUSION:

La estimación del consumo máximo de oxígeno mediante una fórmula modificada, puede ser una herramienta útil para identificar a pacientes con una adecuada reanimación en el contexto de sepsis a las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Este estudio sugiere que un valor en el VO_2 max calculado a las 24 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva igual o mayor a 26 ml/kg/min constituye un reflejo de una buena reanimación; sin embargo, es necesario la realización de futuros estudios para corroborar la utilidad pronóstica y establecerla como meta de reanimación, así como un factor pronóstico que puede identificar a los pacientes con riesgo de evolucionar a disfunción orgánica múltiple o bien la muerte.

12. BIBLIOGRAFIA:

1. Nichols D, Nielsen N. Oxygen delivery and consumption: A macrocirculatory perspective. *Crit Care Clin.* 2010; 26: 239-53.
2. Permpikul Ch, Cheranakhorn Ch. The temporal changes of tissue oxygen saturation (StO₂) and central venous oxygen saturation (ScvO₂) during sepsis/Septic shock resuscitation. *J Med Assoc Thai.* 2014; 97(3): S168-75.
3. Barden J, Lawrenson L, Poole J, Kim J, Wray W, Bailey D, Richardson R. Limitations to vasodilatory capacity and VO_{2max} in trained human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 292: 2491-97.
4. Gifford J, Garten R, Nelson A, Trinity J, Layec G, Witman M, Weavill J, Mangum T, Hart C, Etheredge C, Jessop J, Bledsoe A, Morgan D, Wray W, Rossman M, Richardson R. Symmorphosis and skeletal muscle VO_{2max}: in vivo and in vitro measures reveal differing constraints in the exercise- trained and untrained human. *J Physiol.* 2016; 594(6): 1741-51.
5. Lundby C, Montero D. CrossTalk opposing view: Diffusion limitation of O₂ from microvessels into muscle does not contribute to the limitation of VO_{2max}. *J Physiol.* 2015; 593(17): 3759-61.
6. Saunders P, Garvican-Lewis L, Schmidt W, Gore C. Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after exposure. *Sports Med.* 2013;47:26-30.
7. Koutlianos N, Dimitros E, Metaxas T, Deligiannis A, Kouidi E. Indirect estimation of VO_{2max} in athletes by ACSM's equation; valid or not?. *Hippokratia.* 2013; 17(2):136-40.
8. Souza C, Franklin B, Forman D, Araujo C. Influence of age in estimating maximal oxygen uptake. *J Ger Cardio.* 2016; 13:126-31.

9. Dolezal B, Barr D, Boland D, Smith D, Cooper C. Validation of the firefighter WFI protocol for predicting VO_2 max. *Occup Med*. 2015; 65:143-46.
10. Shete A, Bute S, Deshmukh P. A study of VO_2 Max and body fat percentage in female athletes. *J Clin Diag Research*. 2014; 8(12):01-03.
11. Sánchez T, Iglesias E, Boullosa D, Tuimill J. Verification criteria for the determination of VO_2 max in the field. *J Strength Cond Research*. 2014; 28(12): 3544-51.
12. Elliot A, Skowno J, Prabhu M, Noakes T, Ansley L. Evidence of cardiac functional reserve upon exhaustion during incremental exercise to determine VO_2 max. *J Sports Med*. 2015; 49: 128-32.
13. Wilcox S, Broxterman R, Barstow T. Constructing quasi-linear VO_2 responses from nonlinear parameters. *J Appl Physiol*. 2016; 120:121-29.
14. Bazerbashi H, Merriman K, Toale K, Chaftari P, Cruz M, Henderson J, Yeung S, Rice T. Low tissue oxygen saturation at emergency center triage is predictive of intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2014; 29: 775-79.
15. Malekmohammad M, Ahmadi-Nejad M, Adimi P, Jamaati H, Marashian S. Evaluation of Maximum O_2 consumption: using ergo-spirometry in severe heart failure. *Acta Medica Iranica*. 2012; 50 (9): 619-23.
16. Harms F, Bodmer S, Raat N, Mik E. Cutaneous mitochondrial respirometry: non-invasive monitoring of mitochondrial function. *J Clin Monit Comput*. 2015; 29:509-19.
17. Pettitt R, Symons D, Taylor J, Eisenman P, White A. Adjustment for gas exchange threshold enhances precision of heart rate-derived VO_2 estimates during heavy exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008; 33:68-74.
18. Yamamoto J, Harada T, Okada A, Maemura Y, Yamamoto M, Tabira K.

Difference in physiological components of VO_{2max} during incremental and constant exercise protocols for the cardiopulmonary exercise test. *J Phys Ther Sci.* 2014; 16: 1283-86.

- 19.** Uth N, Sorensen H, Overgaard K, Pedersen P. Estimation of VO_{2max} from the ratio between HR_{max} and HR_{rest} - the heart rate ratio method. *Eur J appl Physiol.* 2004; 91: 111-15.
- 20.** Makey I, Berger R, Cabral H, Celli B, Folch E, Whyte R. Maximal Oxygen Uptake – risk predictor of NSCLC resection in patients with comorbid emphysema: lessons from NETT. *Semin Thorac Cardio Surg.* 2015; 27(2):225-31.
- 21.** Solheim T, Keller B, Fountaine C. VO_2 reserve vs. heart rate reserve during moderate intensity treadmill exercise. *Int J Exer Sci.* 2014; 7(4): 311-17.

13. ANEXO

13.1. Formato de consentimiento informado:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**Departamento de Terapia Intensiva
Hospital San Angel Inn Universidad
Carta de Consentimiento Informado**

Nombre del estudio: “VALIDACION EXTERNA DEL LA ESTIMACIÓN DEL CONSUMO MÁXIMO DE OXIGENO (VO₂ MÁXIMO), COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ”.

1. Propósito del estudio: Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el departamento de Medicina Critica del Hospital San Angel Inn Universidad. El estudio tiene como propósito estimar la relacion entre el consumo maximo de oxigeno y la mortalidad en pacientes con sepsis y choque septico en pacientes que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital.

Con base en el expediente clínico y el registro de atención hospitalaria, la información contenida en esa atención cumple con las características necesarias y de información que nos permita llevar a cabo este estudio, por lo que pensamos que usted es un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que usted, otras personas más serán invitadas a participar. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

- 1) Previa autorización suya y por parte del archivo clínico de la institución, se procederá a recopilar información que nos permita establecer si existió relacion entre el consumo maximo de oxigeno y la mortalidad en pacientes con sepsis y choque septico en pacientes que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital.

3. Posibles riesgos y molestias: en este estudio no habrá ningún tipo de riesgo para su salud o molestias, ya que no será sometido a alguna intervención, tampoco se le dará algún tratamiento, los exámenes paraclínicos utilizados son los que se han tomado de forma rutinaria durante su atención médica. La información recopilada de su expediente clínico, será tomada bajo absoluta reserva y no se manipularán sus datos personales ya que no son necesarios para el análisis.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Los resultados obtenidos del estudio servirán para establecer una relación entre el consumo máximo de oxígeno y la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico en pacientes que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital. Usted directamente no recibirá ningún beneficio en el momento. Los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted y brindará información para elaborar nuevos estudios encaminados a mejorar la atención médica de los pacientes.

5. Participación o retiro: Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por la institución, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el hospital y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene.

6. Privacidad y confidencialidad: la información que recopilamos de su expediente clínico será guardada de manera confidencial, al igual que sus resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

7. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio: Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Martín Armando Ríos Ayala y Dr. Enrique Monares Zepeda quienes son los investigadores responsables del estudio, a los teléfonos: 5545696181

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el consentimiento

Fecha

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y firma del testigo 1

Fecha

Nombre y firma del testigo 2

Fecha

13.2. Formato de Hoja de Recolección de Datos:

PROTOCOLO: “ VALIDACION EXTERNA DE LA ESTIMACIÓN DEL CONSUMO MÁXIMO DE OXIGENO (VO2 MÁXIMO), COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO EN UNA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ”

Hoja de Recolección de Datos

Departamento de Medicina Crítica del Hospital San Ángel Inn Universidad

Número de participante:

--	--	--	--	--

1. INFORMACION DEL PARTICIPANTE									
Edad:	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> </tr> </table> años	A	A	A					
A	A	A							
Genero:	<input type="checkbox"/> ₁ Femenino <input type="checkbox"/> ₂ Masculino								
Talla:	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> </table> mts								
Peso:	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> <td style="width: 15px; height: 15px;"></td> </tr> </table> kg								
Fecha de inclusion:	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 15px; height: 15px;">D</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">D</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">M</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">M</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> <td style="width: 15px; height: 15px;">A</td> </tr> </table>	D	D	M	M	A	A	A	A
D	D	M	M	A	A	A	A		

2. INFORMACION CLINICA					
Frecuencia Cardiaca:	Al ingreso	12 hrs	24 hrs	Maxima	Minima
Tension Arterial:					
	<input type="checkbox"/> ₁ Pulmon		<input type="checkbox"/> ₂ Vias urinarias		
	<input type="checkbox"/> ₃ Tejidos blandos		<input type="checkbox"/> ₄ Hematologicos		

<p>Sitio de Infeccion: (En caso de marcar otros como opcion especificar el sitio anatomico)</p>	<p><input type="checkbox"/>₅ Abdominal <input type="checkbox"/>₆ Otros</p> <p>Especificar _____</p>										
<p>Criterios de Sepsis:</p>	<p><input type="checkbox"/>₁ Leucocitosis > 12 mil o < 4 mil <input type="checkbox"/>₂ Temp. > 38 o < 36</p> <p><input type="checkbox"/>₃ Frecuencia respiratoria > 90 lpm <input type="checkbox"/>₄ FR > 20</p>										
<p>Uso de sustancias vasoactivas:</p>	<p><input type="checkbox"/>₁ Si <input type="checkbox"/>₂ No</p>										
<p>Tipo de sustancias vasoactivas (Marque una o dos opciones si se utilizo sola o en combinacion)</p>	<p><input type="checkbox"/>₁ Norepinefrina <input type="checkbox"/>₂ Vasopresina</p> <p><input type="checkbox"/>₃ Dopamina <input type="checkbox"/>₄ Dobutamina</p> <p><input type="checkbox"/>₅ Adrenalina <input type="checkbox"/>₆ Otra</p> <p>Especificar _____</p>										
<p>Duracion:</p>	<p><table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">D</td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">D</td><td style="width: 20px; height: 20px; text-align: center;">D</td></tr></table> dias</p>	D	D	D							
D	D	D									
<p>Dosis maxima:</p>	<p><table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; background-color: #cccccc;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> mcg/kg/min</p> <p><table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px; background-color: #cccccc;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> U/min</p>										
<p>Uso de Esteroides: (En caso de marcar si, especifique si se trata de Hidrocortisona, Dexametasona, Metilprednisolona u otro)</p>	<p><input type="checkbox"/>₁ Si <input type="checkbox"/>₂ No</p> <p>Tipo de esteroide _____</p>										
<p>Dosis:</p>	<p><table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> mg / dia</p>										
<p>Tiempo de duracion:</p>											

	D D D días
SOFA <i>(Anotar en el siguiente orden: Respiratorio, Hematológico, Neurológico, Cardiovascular, Renal)</i>	R H N H C R Puntuación total _____

	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratory system					
PaO ₂ /FI ₂ (mmHg)	≥400	<400	<300	<200 with respiratory support	<100 with respiratory support
Hepatic system					
Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular system					
MAP ≥70 mmHg	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^a	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^a
Coagulation					
Platelets ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Central nervous system					
Glasgow coma scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal system					
Creatinine (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9	>5.0
Urine output (mL/d)				<500	<200

Notes: ^aAll catecholamine doses represent μg/kg/min. Organ dysfunction is identified as an increase in the SOFA score of ≥2 points. In patients with not known preexisting organ dysfunction, the baseline SOFA score is assumed to be zero. *Intensive Care Med.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. 22(7), 1996, 707–710, Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. With permission of Springer.¹⁷

Abbreviations: PaO₂, partial pressure of oxygen; FI₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure.

3. DESENLACE FINAL	
Se siguió al sujeto hasta el alta hospitalaria o muerte	<input type="checkbox"/> ₁ Si <input type="checkbox"/> ₂ No
Razon de falta de seguimiento :	<input type="checkbox"/> ₁ Rechazo del paciente. <input type="checkbox"/> ₂ Transferencia a otra Institución <input type="checkbox"/> ₃ Otro (especificar) _____
Fecha de alta hospitalaria o fallecimiento:	<input type="checkbox"/> ₁ Fallece D D M M M Y Y Y Y

	<input type="checkbox"/> ₂ Alta			
Días de estancia hospitalaria	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="text-align: center;">D</td> <td style="text-align: center;">D</td> <td style="text-align: center;">D</td> </tr> </table> días	D	D	D
D	D	D		
Fin de seguimiento:	<input type="checkbox"/> ₁ Muerte <input type="checkbox"/> ₂ Egreso por mejoría <input type="checkbox"/> ₃ Cumplimiento de 30 días			

Declaración del investigador: Revisé los datos en esta forma y confirma que los datos están completos y son exactos.

Investigador (Nombre completo): _____

Firma ₁

Fecha de firma:

D	D	M	M	M	Y	Y	Y	Y
---	---	---	---	---	---	---	---	---