



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI**

**Valor de  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  y  $\Delta CO_2$  como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PRESENTA**

**Dr. Jorge Arturo Ortega Hernández**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA INTERNA**

**ASESOR**

**Dr. Juan Carlos Anda Garay**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**Octubre, 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“Valor de  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  y delta  $CO_2$  como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico”**

**ALUMNO:**

**Dr. Jorge Arturo Ortega Hernández**

Residente de 4to. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544

Teléfono celular. 55 5467 0618

Correo electrónico: [jorgeoh1992@gmail.com](mailto:jorgeoh1992@gmail.com)

**ASESOR**

**Dr. Juan Carlos Anda Garay**

Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono: 55 35 22 23 20

Teléfono jefatura: 56 27 69 09

Correo electrónico: [estumed@hotmail.com](mailto:estumed@hotmail.com) [juan.andag@imss.gob.mx](mailto:juan.andag@imss.gob.mx)

**“Valor de Cv-a (CO<sub>2</sub>) /Ca-v(O<sub>2</sub>) y delta CO<sub>2</sub> como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico”**



**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNM SIGLO XXI, IMSS



**DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY**  
ASESOR CLINICO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD  
EN MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI, IMSS





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Miércoles, 12 de junio de 2019

Dr. Juan Carlos Anda Garay

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Utilidad de Cv-a (CO2) /Ca-v(O2) y delta CO2 como factores pronósticos de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-100

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

  
Impedir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

## **Agradecimientos**

A mis padres, por haberme enseñado el camino de esta hermosa profesión

A mi hermana, por siempre apoyarme en esta vida.

A mis profesores, por enseñarme el valor del conocimiento y la aplicación al paciente.

A mis amigos, por haberme apoyado en la realización de este trabajo y darme ánimos durante toda la residencia.

***"...the remarkable combination of hope, confidence and imagination that is needed more than ever today. The problems of the world cannot possibly be solved by skeptics or cynics whose horizons are limited by the obvious realities. We need men who can dream of things that never were and ask: "why not?"."***

John Fitzgerald Kennedy.

Discurso pronunciado en el Dáil (Parlamento de Irlanda) 28 de junio de 1963.

## Índice

Resumen .....	7
Introducción.....	9
Justificación .....	13
Planteamiento del problema .....	13
Objetivos .....	13
Hipótesis .....	14
Material y métodos.....	1
Procedimientos y seguimiento.....	20
Análisis estadísticos .....	20
Consideraciones éticas.....	21
Resultados.....	21
Discusión.....	30
Conclusiones.....	33
Recursos financieros.....	33
Aspectos de bioseguridad.....	33
Referencias bibliográficas .....	33
Anexos .....	38

## **Resumen.**

**Título.** Valor de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico

**Introducción:** El monitoreo de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  detectan la presencia de metabolismo anaeróbico global, reflejo de hipoperfusión orgánica, ambos tienen relación con la mortalidad en pacientes con sepsis. Sin embargo, no existen estudios que lleven estos parámetros macro y micro hemodinámicos como factores predictores de disfunción orgánica lo cual es de suma relevancia dado el costo bajo que implican estos índices en comparación de la medición de marcadores específicos.

**Objetivos:** Determinar la relación de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  con el desarrollo de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico

**Materiales y Métodos:** Se realizó estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prospectivo, y analítico en 28 pacientes consecutivos con sepsis y choque séptico en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de mayo 2019 a febrero de 2020, se obtuvieron gasometrías venosa central y periférica en el momento del ingreso, a las 6, 12 y 24 horas. Además de paraclínicos a los tiempos 0, 6, 12, 24 horas y 3, 5, 7, 14 y 28 días. Se realizaron pruebas de  $X_2$ , Mann-Whitney, obtuvo correlaciones no paramétricas con Spearman. Para evaluar los cambios a lo largo del tiempo utilizamos el análisis de varianza de medidas repetidas. Se realizó regresión logística y área bajo la curva.

**Resultados** Se analizó las diferencias medidas por SOFA. A nivel pulmonar que el delta de  $CO_2$  a las 24 h ( $p=0.047$ ) y el  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  en los tiempos 0 y 24 h ( $p=0.02$  y  $0.029$ ). En la disfunción renal únicamente el  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  únicamente el T0 tuvo significancia ( $p=0.037$ ). En falla de sistema nervioso central el delta de  $CO_2$  tiene diferencias significativas en el tiempo 6, 12 y 24 horas, el ANOVA existe una tendencia a que los pacientes que presentaron falla a este nivel aumentaron significativamente la diferencia de  $CO_2$  ( $F=16.185$   $p<0.001$ ). En la coagulación el delta de  $CO_2$  a las 6h demostró una relación significativa y directa con ANOVA ( $F=6.474$   $p=0.017$ ). Por último a nivel hepático delta de  $CO_2$  y  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  presentó diferencias significativas a los tiempos 0 y 24 ( $p<0.05$ ) pero únicamente el delta de  $CO_2$  presentó una tendencia significativa ( $F=4.281$   $p=0.049$ ).

**Conclusiones** En pacientes con sepsis las mediciones seriadas de delta  $CO_2$  y  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  tienen relevancia pronóstica en diferentes tiempos para la predicción de disfunción orgánica a los 28 días.

**Palabras clave:** Sepsis, Choque séptico, Disfunción orgánica, Delta  $CO_2$ ,  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$

**Datos de la tesis**

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
Apellido paterno	Ortega
Apellido materno	Hernández
Nombre	Jorge Arturo
Teléfono	(55) 5467 0618
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad de Medicina Interna
No. de cuenta	308628090
Correo electrónico	jorgeoh1992@gmail.com
<b>TUTOR PRINCIPAL</b>	
Dr. Juan Carlos Anda Garay Jefe de Servicio de Medicina Interna. Profesor Titular del Curso de Medicina Interna, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 55 35 22 23 20 Teléfono jefatura: 56 27 69 09 Correo electrónico: estumed@hotmail.com <a href="mailto:juan.andag@imss.gob.mx">juan.andag@imss.gob.mx</a>	
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
Título	Valor de $C(va)CO_2/C(av)O_2$ y delta $CO_2$ como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico
No. de páginas	47
Año	2019-2020
Número de registro	R-2019-3601-100

## **Introducción**

### **Definiciones y prevalencia de la sepsis y choque séptico**

La sepsis tiene una incidencia de 2% de todos los ingresos hospitalarios,<sup>1</sup> la mortalidad asociada con sepsis y choque séptico varía de 25-70%.<sup>2,3</sup> En este contexto la sepsis se define actualmente como *“una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada de la infección”* y operativamente se define como cambio total de  $\geq 2$  puntos en SOFA. Si el SOFA basal no se conoce en el paciente y no se conoce con alguna disfunción orgánica preexistente este debe considerarse como 0. Este aumento de 2 puntos representa un riesgo de mortalidad de un 10%.<sup>4</sup> La definición *choque séptico* se centró en caracterizar un grupo de pacientes que tenían un riesgo sustancialmente incrementado de muerte. Para esto además de tomar en cuenta la parte hemodinámica del choque se incluyeron a su vez las anormalidades metabólicas y celulares que presentan. Y operativamente se define con hipotensión persistente el cual requiere vasopresores para mantener una presión arterial media  $\geq 65$  mmHg, aunado a un lactato  $>2$  mmol/L y a pesar de la de adecuada resucitación hídrica.<sup>4</sup>

### **Mecanismos moleculares de la disfunción orgánica**

#### **Disfunción orgánica en la sepsis**

La disfunción multiorgánica es causada por un daño directo de los patógenos junto con la respuesta inmune, por mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios; la apoptosis y necrosis de células inmunes, epiteliales y endoteliales, coagulopatías.

#### **Disfunción cardiovascular**

La circulación orgánica también es afectada tanto a nivel macro como micro circulatorio, la disfunción vascular conlleva a una hipotensión e hipoperfusión causada tanto por la pérdida externa e interna de líquidos, vasodilatación y pérdida del tono vascular.<sup>1,5-7</sup> El gasto cardíaco usualmente está elevado en pacientes con sepsis después de una adecuada resucitación hídrica, aunque la función miocárdica está deprimida asociado con niveles elevados de NO, TNF- $\alpha$ , IL-6.<sup>6-8</sup>

#### **Disfunción pulmonar**

El pulmón es uno de los órganos más afectados en la sepsis, se caracteriza por el ingreso de linfocitos activados, edema intersticial, pérdida del factor surfactante y exudados fibrino alveolares en una fase inicial; y tardíamente por un filtrado mononuclear, proliferación de neumocitos tipo II y fibrosis intersticial.<sup>6,7,9</sup> Este aumento en la permeabilidad resulta en la acumulación extravascular de líquido rico en proteínas una característica cardinal del síndrome de dificultad respiratoria aguda causado por una disfunción del transporte de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ , explicado

por la apoptosis, necrosis y defectos de los transportadores mediados por las citocinas proinflamatorias, oxidantes y la hipoxia.<sup>9,10</sup>

### **Disfunción hepática**

La disfunción hepática y la ictericia son manifestaciones de enfermedades graves entre las cuales destacan la sepsis. 20% de los casos de ictericia son causados por infecciones extrahepáticas y sepsis. El aumento de las bilirrubinas >2 mg/dL es un predictor independiente de mortalidad esto se encuentra en 10% de los pacientes en estado crítico.<sup>11,12</sup> La endotoxemia induce daño hepatocítico, reflejado en aumento de las transaminasas (AST y ALT), y el epitelio canalicular, por el aumento de la fosfatasa alcalina y  $\gamma$ -glutamyl-transferasa (GGT).<sup>12</sup>

### **Disfunción renal**

La afección renal, anteriormente se consideraba únicamente una afección hemodinámica por falta de perfusión, actualmente se incluyen otras etiologías como inflamación, mecanismos de estrés celulares y coagulación. Este insulto se presenta como lesión renal aguda (LRA) del cual la sepsis y el choque séptico representan el 50% de los casos.<sup>6,7,13-15</sup> La mortalidad con el AKI de etiología séptica se asoció con una mortalidad significativamente mayor e(OR 1,60; IC del 95%: 1,5 a 1,7; p <0,001) y en el hospital (OR 1,53; IC del 95%: 1,46 a 1,60; p <0,001).<sup>13</sup> Una explicación a este fenómeno es que ambas arterias glomerulares tanto aferentes como eferentes se dilatan ocasionando un descenso de la presión intracapilar glomerular y como consecuencia la baja del filtrado glomerular.<sup>14</sup>

### **Disfunción del sistema nervioso central**

La afección del sistema nervioso central los pacientes se presentan con datos de encefalopatía, como delirium y coma. La hipoperfusión por los mecanismos previamente descritos, dan lugar a una lesión cerebral isquémica. Los efectos de la respuesta inflamatoria y los cambios en la regulación del flujo sanguíneo cerebral son una consecuencia de la inflamación que una causa de delirio asociada a la sepsis.<sup>16,17</sup>

### **Importancia de la macro y micro hemodinamia derivada de talleres gasométricos**

La identificación de hipoxia e hipoperfusión tisular juegan un papel importante en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos esta puede estar presente como antesala a una lesión o disfunción orgánica previa a su manifestación clínica o bioquímica franca. Los parámetros de la macrocirculación tales como la **tensión arterial, presión venosa central, gasto e índice cardiaco y resistencias vasculares sistémicas**, son gran utilidad clínica para el paciente con sepsis a pesar de esto muchos de ellos no reflejan de forma adecuada cambios sutiles que pueden afectar de forma regional a diversos órganos en la sepsis.

### **Tensión arterial**

En cuanto a la tensión arterial está determinada por la presencia del volumen latido del corazón y la fórmula de Laplace de la fuerza que ejerce la sangre en el vaso relativa a la presión atmosférica y la energía cinética sobre todo esta última en el paciente séptico en el cual existe un alto flujo y una menor elastancia de la pared de los vasos. Además de la resistencia vascular la ley Poiseuille dicta que la resistencia en los vasos es determinada por la longitud, la viscosidad y el radio del vaso.<sup>18</sup> Es de vital importancia identificar a los pacientes cuya presión está por debajo del umbral de autorregulación, debido a que el flujo sanguíneo es inadecuado. Esta es la razón para usar vasopresores para restablecer la presión de perfusión del órgano durante la reanimación aguda en pacientes resucitados con fluido con shock séptico. Las pautas de la campaña Sobrevivir a la sepsis recomiendan apuntar a una presión arterial media de al menos 65 mmHg.<sup>18,19</sup>

### **Presión venosa central**

La presión venosa central (CVP) sigue siendo la variable más utilizada para guiar la reanimación con líquidos en pacientes en estado crítico. La CVP también refleja el límite del retorno venoso e informa sobre la función ventricular derecha. Como tal, las mediciones de CVP pueden ser útiles para guiar el manejo del fluido.<sup>20</sup> A pesar de esto Osman D, observó que una presión venosa central de <8 mm Hg predijo la capacidad de respuesta a volumen con un valor predictivo positivo de solo 47%.<sup>21</sup>

En otro estudio Boyd, concluyó que la presión venosa central se puede usar para medir el balance de fluidos ≤ 12 horas en el shock séptico, pero luego se convierte en un marcador no confiable de balance de fluidos además de esto pacientes con presión venosa central más alta se correlacionaba con una mayor mortalidad, lo que a nivel microcirculatorio, Vellinga demostró en su estudio que estos pacientes presentan una peor microcirculación.<sup>22,23</sup>

### **Gasto cardíaco**

La medición del gasto cardíaco se realiza más comúnmente utilizando la técnica de termodilución o el método estimado de captación de oxígeno de Fick (Fick). Solo existe un acuerdo modesto entre las estimaciones de termodilución y Fick. Siendo la termodilución la que predice mejor la mortalidad.<sup>24</sup>

### **Parámetros gasométricos**

Por otro lado, los parámetros micro circulatorios como el  $\Delta CO_2$ ,  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$ , *lactato*, *SvO2* pueden reflejar la presencia de isquemia o hipoxia en los tejidos y en teoría ser un marcador precoz de lesión o disfunción orgánica.

## Delta CO<sub>2</sub>

El aumento de delta CO<sub>2</sub> puede ser causado por el aumento de CO<sub>2</sub> venoso proveniente del flujo sanguíneo estancado desde el lecho capilar con producción continua de CO<sub>2</sub>, este depende de los cambios en el flujo sanguíneo pero no de los cambios en el contenido de oxígeno.<sup>25</sup>

Los pacientes con sepsis y una saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>) ≥ 70% o una saturación venosa mixta de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) ≥ 65% pero con delta de CO<sub>2</sub> concomitantemente alto tienen mortalidad mayor al día 28.<sup>26</sup> Además, la persistencia de delta CO<sub>2</sub> alto durante la reanimación temprana del shock séptico se asoció con una disfunción multiorgánica más grave y peores resultados en el día 28. Aunque los mecanismos que conducen a aumentar el Pv-aCO<sub>2</sub> durante el shock séptico no se comprenden suficientemente, el Pv-aCO<sub>2</sub> podría identificar un alto riesgo de muerte en pacientes aparentemente bien resucitados.<sup>26,27</sup>

Sin embargo, todavía hay un número muy limitado de estudios sobre este parámetro en este momento.

## C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub>

Es utilizado como un subrogado para el cálculo de VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> el cual refleja la actividad anaeróbica en los estados de sepsis, este índice es útil en estos dado que refleja con mejor precisión la heterogeneidad de flujo dado que se espera un aumento de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>.<sup>28</sup>

Esto se representa bajo la fórmula:

$$\frac{VCO_2}{VO_2} = \frac{\text{Flujo sanguíneo} * C_v - a (CO_2)}{\text{Flujo sanguíneo} * C_a - v (O_2)}$$

En conclusión;

$$\frac{VCO_2}{VO_2} = \frac{C_v - a (CO_2)}{C_a - v (O_2)}$$

La relación de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> tuvo la mayor correlación con el nivel de lactato arterial (r = 0,57). Además, para un valor umbral de 1.4, la relación C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> predijo significativamente mejor que los otros parámetros, la presencia de hiperlactatemia (valores predictivos positivos y negativos de 86% y 80%, respectivamente).<sup>29</sup>

La relación C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> tuvo la mayor capacidad para predecir la mortalidad en la UCI, un umbral de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> ≥ 1.6 se asoció con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 63%.<sup>30</sup>

Este índice es de gran utilidad para detectar la presencia de metabolismo anaerobio y refleja más rápidamente estos cambios que la medición de lactato además integra de forma global el consumo de O<sub>2</sub>, la acumulación de CO<sub>2</sub>, y el flujo sanguíneo además de estar menos influenciado por la presencia de anomalías de ventilación perfusión a nivel pulmonar.<sup>31</sup>

## **Justificación.**

La incidencia de sepsis como previamente se ha mencionado es de 2% de todos los ingresos hospitalarios y de estos 50% es tratado en una unidad de cuidados intensivos representando un gran costo en días de estancia, morbilidad, mortalidad.

La identificación temprana y la mejora de la hipoperfusión tisular son factores críticos en el tratamiento de pacientes con shock séptico. La utilización de parámetros que predigan previo al establecimiento de la disfunción orgánica permitirá tener maniobras o buscar formas de evitar esto

La búsqueda de la predicción y prevención de la disfunción orgánica previo a su evidencia clínica ha sido motivo de búsqueda y diversas investigaciones a nivel molecular e inclusive genómico a pesar de esto muchas de estas técnicas son prohibitivas en recursos, tiempo y personal.

La utilización de mediciones gasométricas arteriales y venosas en paciente séptico son de rápida adquisición y de bajo coste, además la información brindadas por estas puede ser útil en diversas circunstancias dando la pauta terapéutica para pacientes tanto de urgencias, piso, o unidades de terapia.

El monitoreo de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  detecta la presencia de metabolismo anaeróbico global, hipoperfusión orgánica, gasto cardiaco, y son predictores de mortalidad. Sin embargo, no existen estudios que lleven estos parámetros macro y micro hemodinámicos como factores predictores de disfunción orgánica lo cual es de suma relevancia dado el costo bajo que implican estos índices en comparación de la medición de citocinas o marcadores específicos de sepsis.

## **Planteamiento del problema**

¿Cuál es la relación entre  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  con disfunción orgánica en pacientes con sepsis y choque séptico a corto y mediano plazo?

## **Objetivos.**

### **Objetivo Principal**

- Determinar la relación entre  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  con el desarrollo de disfunción orgánica en pacientes con sepsis y choque séptico en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

### **Objetivos Secundarios:**

- Identificar el grado de disfunción orgánica en relación con el  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$
- Describir relación de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  con escalas pronosticas establecidas como SAPS II, APACHE IV y SOFA

## **Hipótesis.**

**Hipótesis alternativa:** Los índices de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  son marcadores útiles para pronóstico de disfunción orgánica en pacientes con sepsis y choque séptico

**Hipótesis nula:** Los índices de  $C_{(va)}CO_2/C_{(av)}O_2$  y delta  $CO_2$  no son marcadores útiles para pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico.

## **Materiales y métodos**

### **Universo de trabajo y lugar donde se desarrollará el estudio**

Pacientes del servicio de medicina interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Siglo XXI.

### **Temporalidad**

Se realizó el estudio en el periodo de tiempo que comprende mayo 2019 a febrero de 2020

### **Tipo de estudio**

Cohorte de tipo: observacional, longitudinal, prospectivo, y analítico.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años
- De ambos géneros
- Con diagnósticos de sepsis con criterios de Sepsis-3 o qSOFA  $\geq 2$  puntos con sospecha de foco infeccioso
- Adscritos a esta unidad hospitalaria
- Que cuenten con expediente clínico
- Acepten la participación en el protocolo previamente descrito y con firma de consentimiento informado
- Pacientes que cuenten con catéter venoso central
- Pacientes que cuenten con gasometría arterial y venosa.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que se nieguen a participar en el protocolo
- Pacientes embarazadas
- Enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular estimada  $<45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> o necesidad de terapia de remplazo renal previa
- Enfermedad hepática crónica Child-Pugh B o  $>9$  puntos
- Insuficiencia cardíaca NYHA IV o con infarto agudo al miocardio  $<7$  días

- Enfermedad neoplásica metastática
- Receptores de trasplante excepto corneal

#### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que retiren el consentimiento informado
- Pérdida de información en cualquier momento del estudio
- Desarrollo de cualquier criterio de exclusión a excepción de enfermedad renal crónica o uso de terapia de remplazo renal, enfermedad hepática crónica.
- Pacientes que hayan tenido sobrevida <24 horas.

#### **Tamaño de la muestra**

Basado en el estudio de Ospina-Tascón<sup>28</sup>, la mortalidad observada en pacientes con este ratio aumentado fue de 60% contra 27%, con análisis de proporciones para Alpha de 0.05 y poder de 80%.

Se realiza el cálculo del tamaño de la muestra, para la diferencia de proporciones, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\eta = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Donde:  $Z_{\alpha} = (\alpha = 0.05) 1.96$ .  $Z_{\beta} = (\beta = 0.10-0.20) = -1.645-0.84$

$\pi_1 - \pi_2$  = diferencia entre proporción de grupo 1 – proporción de grupo 2. que sea clínicamente significativa. El cálculo muestral es de 68 pacientes dividido en 2 grupos. A pesar de esto dado no se han encontrado estudios previos que relacionen el delta de CO<sub>2</sub> o el índice de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> con la aparición de disfunción orgánica en la literatura.

#### **Variables.**

**Variable independiente:** edad, género, foco infeccioso, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, temperatura, frecuencia cardiaca, uso de ventilación mecánica (no) invasiva, gasto urinario, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, glucosa, creatinina, urea, BUN, albumina, AST, ALT, bilirrubinas, tiempos de coagulación. Gasometría arterial y venosa: pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, lactato, SaO<sub>2</sub>, C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> y delta CO<sub>2</sub>.

**Variables de desenlace:** lesión orgánica, disfunción orgánica, depuración de lactato, SOFA, APACHE IV, SAPS II, y muerte.

VARIABLE	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo en años que ha vivido una persona	Años
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica que distingue a los hombres de mujeres	Si la persona es hombre o mujer	Hombre o mujer
<b>Foco infeccioso</b>	Cualitativa nominal	Origen o punto de partida de la sepsis	Origen o punto de partida de la sepsis	Pulmonar, urinaria, gastrointestinal, otros
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Cualitativa dicotómica	Se define como TA 140/90 mmHg	Tensión arterial previas >140/90 o uso de medicamentos antihipertensivos de cualquier clase	Si o no
<b>Diabetes mellitus</b>	Cualitativa dicotómica	La presencia de hiperglucemia de forma constante	Criterios de la ADA 2019	Si o no
<b>Tensión arterial sistólica</b>	Cuantitativa continua	Determinada por la presencia del volumen latido del corazón y la fórmula de Laplace de la fuerza que ejerce la sangre en el vaso relativa a la presión atmosférica y la energía cinética	La presión dada medida de forma no invasiva con el 1er ruido de korokoff	mmHg
<b>Tensión arterial diastólica</b>	Cuantitativa continua	Determinada por la presencia del volumen latido del corazón y la fórmula de Laplace de la fuerza que ejerce la sangre en el vaso relativa a la presión atmosférica y la energía cinética	La presión dada medida de forma no invasiva con el último ruido de korokoff	mmHg
<b>Temperatura</b>	Cuantitativa continua	Magnitud física que expresa el grado o nivel de calor del cuerpo humano	Numero en grado Celsius de la temperatura corporal	°C
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Cuantitativa continua	Numero de latidos del corazón durante 1 minuto	Numero de latidos del corazón durante 1 minuto	Latidos por minuto

<b>Uso de ventilación mecánica</b>	Cualitativa dicotómica	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida	Uso aporte por medio de mascarilla o tubo orotraqueal de presión continua positiva	Si o no
<b>Gasto urinario</b>	Cuantitativa continua	La cantidad de orina producida en un tiempo determinado.	Mililitros por kilogramos de peso por cada hora de uresis	ml/kg/h
<b>Leucocitos</b>	Cuantitativa continua	Numero de células nucleadas de la sangre	Número de Leucocitos medidas en cel./mm3	cel./mm3
<b>Hemoglobina</b>	Cuantitativa continua	Proteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Medición en g/dL de esta proteína por laboratorio central	g/dL
<b>Plaquetas</b>	Cuantitativa continua	Derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos	Número de plaquetas medidas en cel./mm3	cel./mm3
<b>Sodio</b>	Cuantitativa continua	Electrolito sanguíneo	La medición de la concentración de sodio en mEq/L	mEq/L
<b>Potasio</b>	Cuantitativa continua	Electrolito sanguíneo	La medición de la concentración de potasio en mEq/L	mEq/L
<b>Cloro</b>	Cuantitativa continua	Electrolito sanguíneo	La medición de la concentración de cloro en mEq/L	mEq/L
<b>Bicarbonato</b>	Cuantitativa continua	Electrolito sanguíneo	La medición de la concentración de bicarbonato en mEq/L	mEq/L
<b>Glucosa</b>	Cuantitativa continua	Carbohidrato simple para metabolismo	La medición de la concentración de glucosa en mg/dL	mg/dL
<b>Creatinina</b>	Cuantitativa continua	Producto de desecho que refleja la tasa de filtrado glomerular	La medición de la concentración de creatinina en mg/dL	mg/dL
<b>Urea</b>	Cuantitativa continua	Componente cristalino producto de la degradación de componentes nitrogenados	La medición de la concentración de urea en mg/dL	mg/dL

<b>Albumina</b>	Cuantitativa continua	Proteína principal de la plasma producida por el hígado	La medición de la concentración de albumina en mg/dL	mg/dL
<b>AST</b>	Cuantitativa continua	Aminotransferasa liberada a circulación en caso de daño hepático, muscular o cardiaco	La medición de la concentración de AST en UI	UI
<b>ALT</b>	Cuantitativa continua	Aminotransferasa liberada a circulación en caso principalmente de daño hepático	La medición de la concentración de ALT en UI	UI
<b>Bilirrubinas</b>	Cuantitativa continua	Pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina	La medición de la concentración de bilirrubinas en mg/L	mg/dL
<b>Tiempos de coagulación</b>	Cuantitativa continua	Tiempo que tarda en hacer acción componentes de la cascada de coagulación TP o TTP	Tiempo en presentar formación de coagulo medido en segundos	ser
<b>Presión parcial de CO<sub>2</sub></b>	Cuantitativa continua	Mide le CO <sub>2</sub> disuelto en sangre	Medición por gasometría de pCO <sub>2</sub>	mmHg
<b>Presión parcial de O<sub>2</sub></b>	Cuantitativa continua	Mide le O <sub>2</sub> disuelto en sangre	Medición por gasometría de pO <sub>2</sub>	mmHg
<b>Lactato</b>	Cuantitativa continua	Producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis	Medición por gasometría de lactato en mmol/L	mmol/dL
<b>Saturación de O<sub>2</sub></b>	Cuantitativa continua	Fracción de la hemoglobina saturada de O <sub>2</sub> en relación con la hemoglobina total en la sangre	Medición por gasometría de SaO <sub>2</sub>	%
<b>C<sub>(va)CO<sub>2</sub></sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></b>	Cuantitativa continua	Es utilizado como un subrogado para el cálculo de VCO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> el cual refleja la actividad anaeróbica en los estados de sepsis	C <sub>(va)CO<sub>2</sub></sub> /C <sub>(av)O<sub>2</sub></sub>	mmHg
<b>Delta CO<sub>2</sub></b>	Cuantitativa continua	Es usado como reflejo de hipoperfusión orgánica, además como reflejo del gasto cardiaco de forma indirecta	pCO <sub>2</sub> venoso- pCO <sub>2</sub> arterial	mmHg
<b>Lesión renal</b>	Cualitativa ordinal	Descenso abrupto de la función renal en <7 días	Elevación de la Cr >0.3 mg/dL del nivel basal en 48 h o >150% en 7 días	AKIN I, II y III

<b>Lesión pulmonar</b>	Cualitativa nominal	Presencia de deterioro en la capacidad de intercambio o lesión estructural pulmonar	Presencia de necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva	Si o no
<b>Lesión cardiovascular</b>	Cualitativa nominal	Presencia de nuevas arritmias, isquemia	Presencia de nuevas arritmias, isquemia	Si o no
<b>Lesión neurológica</b>	Cualitativa nominal	Presencia de deterioro del estado de alerta y/o fluctuación de esta	Presencia de delirium medido por CAM-UCI +	Si o no
<b>Disfunción respiratoria</b>	Cualitativa ordinal	Disminución de la capacidad de hematosis medida por PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>Disfunción coagulación</b>	Cualitativa ordinal	Reducción en el recuento plaquetario	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>Disfunción hepática</b>	Cualitativa ordinal	Aumento en el nivel sérico de bilirrubinas	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>Disfunción cardiovascular</b>	Cualitativa ordinal	La caída de tensión arterial media y/o uso de vasopresor	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>Disfunción neurológica</b>	Cualitativa ordinal	Deterioro en la escala de Glasgow	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>Falla renal</b>	Cualitativa ordinal	Aumento de los niveles de creatinina y/o disminución del gasto urinario	Aumento en 1 punto de SOFA	Si o no y número de puntos
<b>SOFA</b>	Cuantitativa continua	Medición objetiva y simple para describir la disfunción orgánica de forma continua y la evolución individual a lo largo del tiempo	Anexos tabla 1	puntos
<b>APACHE IV</b>	Cuantitativa continua	APACHE ( <i>Acute Physiology And Chronic Evaluation IV</i> ) clasificación de severidad en unidades de cuidados intensivos y provee un estimado del riesgo de muerte especificando el diagnostico primario	Calculado a con calculadora obtenida de <a href="https://intensivecarenetwork.com/Calculators/Files/Apache4.html">https://intensivecarenetwork.com/Calculators/Files/Apache4.html</a>	puntos

<b>SAPSII</b>	Cuantitativa continua	SAPS II ( <i>Simplified Acute Physiology Score II</i> ) clasificación de severidad en unidades de cuidados intensivos y provee un estimado del riesgo de muerte sin especificar el diagnóstico primario	Calculado con calculadora <a href="https://www.mdcalc.com/simplified-acute-physiology-score-saps-ii">https://www.mdcalc.com/simplified-acute-physiology-score-saps-ii</a>	puntos
<b>Muerte</b>	Cualitativa nominal	Cesación o término de la vida	Presencia de asistolia y falta de respuesta a maniobras de reanimación cardiopulmonar	Si o no

### Procedimientos y seguimiento

1. Una vez captado el paciente se registrará en base de datos, en caso de aceptar se darán los consentimientos informados respectivos y se anotarán las variables en hoja de recolección en los tiempos establecidos (ver anexo).
2. Gasometría venosa central y arterial: Las muestras se recolectarán en el momento del ingreso, a las 6h, 12h, 24h. Estas se anti coagularán con 0.1 cc de heparina, se procesarán de forma inmediata en el laboratorio central recabarán datos en hoja de recolección al instante, estas muestras forman parte del estándar de cuidado en el paciente séptico.
3. Muestras de biometría, química y electrolitos: se 10 y 20 ml de sangre en tubos morado, amarillo, azul. Las muestras se recolectarán en el momento del ingreso, 1, 3, 5, 7, 14 y 28. Estas serán procesadas de igual forma por parte de laboratorio central con métodos estandarizados, estas muestras forman parte del estándar de cuidado en el paciente séptico.
4. Además de lo previamente comentado, se recabará al ingreso los antecedentes tales como la edad, género, foco infeccioso, comorbilidades, además, de la somatometría y en cada tiempo se tomará y registrará la tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, tensión arterial media, temperatura, frecuencia cardiaca, uso de ventilación mecánica (no) invasiva, gasto urinario.

### Análisis estadístico.

Los datos demográficos, presentados como variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartil [IQR], y las variables cualitativas del estudio se documentan como frecuencia y porcentaje se contrastó diferencias entre los grupos con pruebas de  $X^2$ .

La prueba de diferencia entre grupos de los pacientes que presentan lesión o falla contra los que no presentaron se realizó con prueba de Mann-Whitney, las asociaciones se obtuvieron mediante una prueba de rango de Spearman contrastando los tiempos 0, 6, 12 y 24 horas.

Se realizó regresión logística univariada para obtener las asociaciones de delta de CO<sub>2</sub> y C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub> con la presencia de disfunción o lesión orgánica en cada uno de los tiempos medidos (0, 6, 12 y 24 horas), y se realizó curvas ROC para obtener área bajo la curva (anexos tabla 3).

Para evaluar los cambios a lo largo del tiempo utilizamos el análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA) del modelo lineal generalizado (GLM), para la prueba de esfericidad se realizó la prueba de Mauchly's y los grados de libertad se corrigieron por la prueba de Greenhouse-Geisser.

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 colas y se considera estadísticamente significativa si existe una p <0,05. El análisis se realizará en SPSSv22 y SAS-University-Edition ©.

### **Consideraciones éticas.**

Esta investigación se considera sin riesgo de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987. Apego a normativas y tratados. El presente protocolo se ajustó a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos.

### **Resultados.**

#### **Características demográficas**

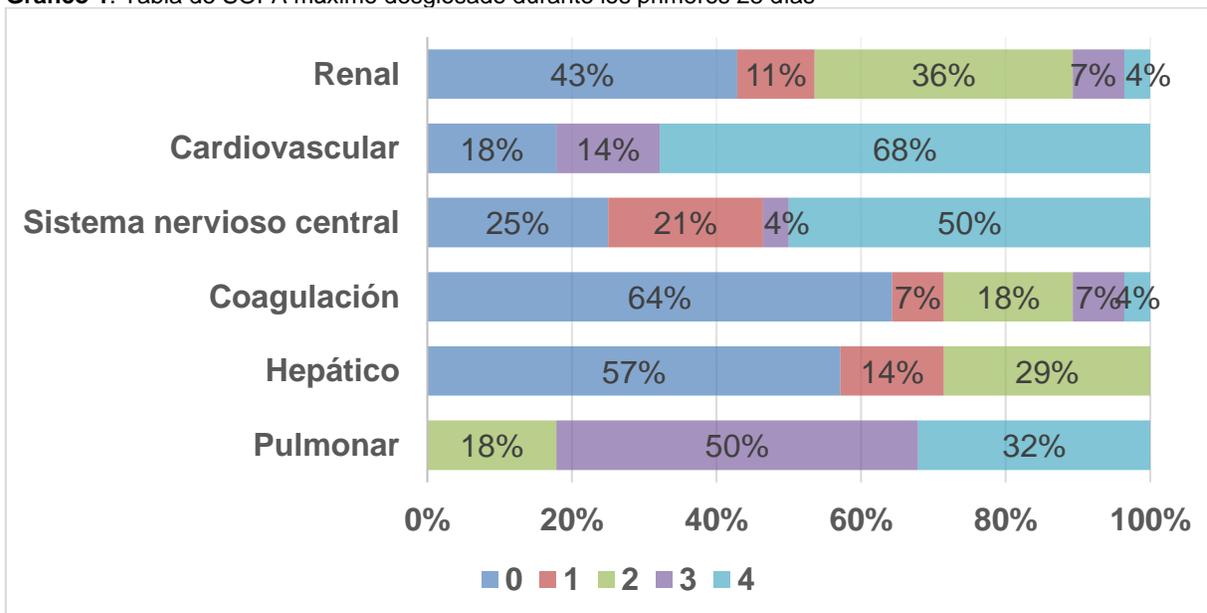
Se incluyeron a 28 pacientes los cuales tuvieron una mediana de edad de 71 años la mayoría siendo hombres en un 60.7%, con una mediana de índice de masa corporal de 25.14 kg/m<sup>2</sup> además en su mayoría padecía hipertensión arterial sistémica (53.6%); la sepsis se clasificó por tipos según Seymour,<sup>32</sup> siendo la presencia en nuestro centro de sepsis gamma y delta (15 y 13 pacientes, respectivamente). El foco infección en su mayor parte fue pulmonar 42.85%. Se requirió el apoyo mecánico ventilatorio en 60.7% de los casos y en esta cohorte la mortalidad a 28 días fue de 57.1%. (Tabla 1)

Los pacientes presentaron una nueva falla orgánica a nivel pulmonar en 57.1%, renal 42.9%, cardiovascular 17.9%, sistema nervioso central 21.4%, coagulación 32.1% y hepática 21.4%. Además, se presentaron lesiones a nivel renal 75%, pulmonar en 32.1%, cardiovascular 35.7%, sistema nervioso central 60.7%. (Tabla 1) El SOFA máximo durante la estancia tuvo una media de 10 puntos, el SOFA máximo desglosado durante la hospitalización aparece en el gráfico 1.

Tabla 1. Características demográficas	
<b>Edad (años)</b>	71 (56-78)
<b>Sexo</b>	
<b>Hombres (%)</b>	17 (60.7)
<b>Mujeres (%)</b>	11 (39.3)
<b>Índice de masa corporal kg/m<sup>2</sup> (IQR)</b>	25.14 (23.33-28.13)
<b>Diabetes mellitus tipo 2 (%)</b>	8 (28.6)
<b>Hipertensión (%)</b>	15 (53.6)
<b>Tipo (%)</b>	
Gamma	15 (53.6)
Delta	13 (46.4)
<b>Foco (%)</b>	
Pulmonar	12 (42.8)
Abdominal	7 (25)
Urinario	6 (21.4)
Otro	3 (10.7)
<b>Días de estancia (IQR)</b>	28 (17-28)
<b>Nueva disfunción orgánica (%)</b>	
Pulmonar	16 (57.1)
Renal	12 (42.9)
Cardiovascular	5 (17.9)
Sistema nervioso central	6 (21.4)
Coagulación	9 (32.1)
Hepática	6 (21.4)
<b>Lesión a órgano blanco (%)</b>	
Renal	21 (75)
Pulmonar	9 (32.1)
Cardiovascular	10 (35.7)
Sistema nervioso central	17 (60.7)
<b>Ventilación mecánica invasiva (%)</b>	17 (60.7)
<b>Muerte (%)</b>	16 (57.1)
<b>SOFA máximo (IQR)</b>	10 (8-14)

IQR= Rangos intercuartiles

Gráfico 1. Tabla de SOFA máximo desglosado durante los primeros 28 días



## Delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> en la disfunción orgánica.

### Nivel de disfunción pulmonar

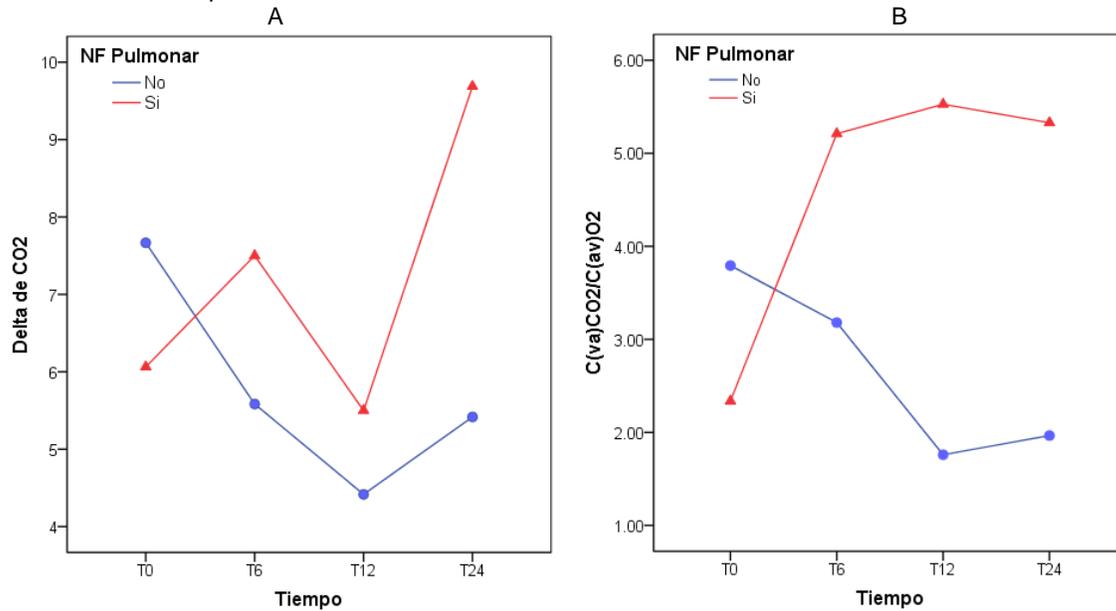
Se comparó el delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> en tiempo para predecir la aparición de disfunción a nivel pulmonar en la cohorte encontrando que el delta de CO<sub>2</sub> a las 24 h elevado es más común en paciente que presentan este tipo de disfunción además se analizó por medio de ANOVA de mediciones repetidas a este factor encontrando que no es significativo el desarrollo de nueva disfunción a nivel pulmonar (F=3.108 p=0.09) sin embargo con una tendencia a que pacientes que la presentan tienden a tener un incremento en el tiempo de este valor en comparación con los que no tienden a esta falla. En cuanto a la regresión logística el delta de CO<sub>2</sub> al tiempo 24 tiene una AUC=0.721 (0.533-0.91 IC 95%) p=0.048 para predecir la disfunción pulmonar. En cuanto al C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> el análisis individual arrojó que los tiempos 0 y 24 h presentan una significancia estadística que correlaciona con el desarrollo de disfunción a este nivel, aunque de llamar la atención que los pacientes que presentaron la disfunción a las 0 h tuvieron un valor más bajo de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> y las 24 h esto se invierte teniendo valores más altos. Aunque esta tendencia no se respetó al realizar el ANOVA de mediciones repetidas (F=1.058 p=0.313). En la regresión logística de la misma forma se obtiene una significancia en los tiempos: 0 con un AUC=0.76 (0.58-0.939) p=0.02 aunque en este caso en una relación inversa, es decir valores más bajos predicen el desarrollo de disfunción; y a las 24 h AUC=0.721 (0.533-0.91) p=0.029 en este caso en una relación directa.

**Tabla 2.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> de pacientes que presentan disfunción pulmonar.

	Sin disfunción pulmonar	Con disfunción pulmonar	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (6-10)	6 (6-7)	0.1
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (4-6)	6 (5-11)	0.1
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	4 (2-7)	6 (4-7)	0.223
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (2-8)	9 (6-13)	0.047
T0 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.3 (2.02-5.55)	1.79 (0.91-2.21)	0.02
T6 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.17 (1.43-3.62)	1.89 (1.17-2.81)	0.599
T12 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	3.27 (1.66-4.15)	3.49 (2.14-4.37)	0.767
T24 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.03 (1.01-2.95)	3.81 (1.66-5.8)	0.029

T=tiempo en horas

**Figura 2.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel pulmonar.</sub>



NF= Nueva Falla, T=tiempo en horas

#### Nivel de disfunción renal.

En el caso del delta de CO<sub>2</sub> no se asoció diferencias significativas en ningún tiempo durante el seguimiento de los pacientes; a su vez en el ANOVA no hubo diferencias en los grupos (F=0.015 p=0.903). En las regresiones logísticas de igual forma no hubo significancia estadística para la variable.

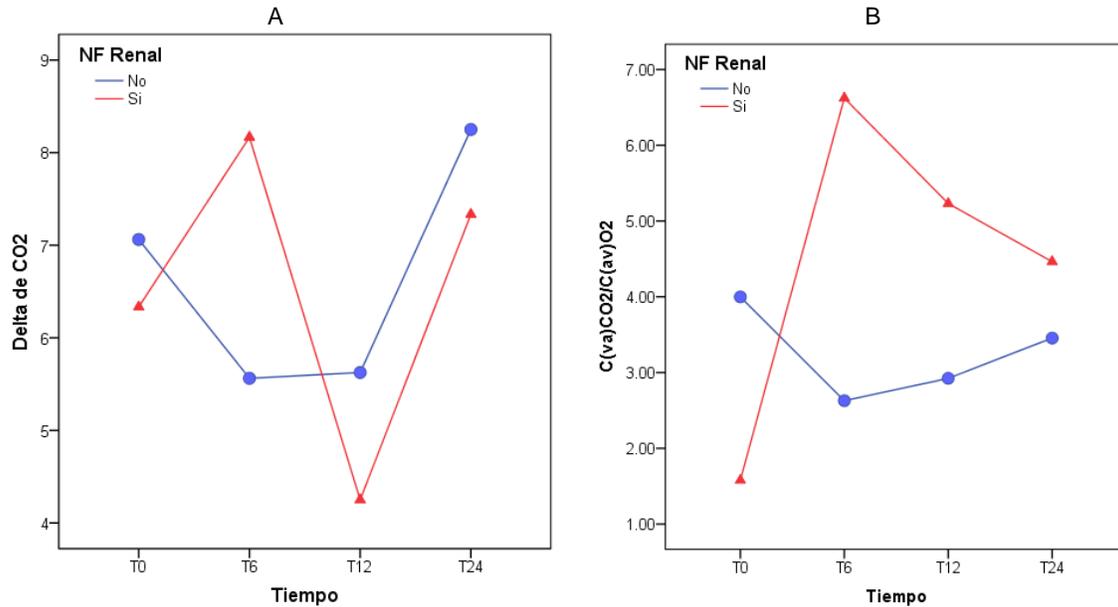
En cuanto C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> únicamente el T0 tuvo una diferencia significativa en los 2 grupos siendo mayor en el grupo sin disfunción, por lo cual la regresión logística tiene una relación inversa para predicción de falla a este nivel con un AUC de 0.734 (0.548 -0.921) p=0.037. En el ANOVA de mediciones repetidas no se observó significancia (F=0.416 p=0.524)</sub>

**Tabla 3.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> de pacientes que presentan disfunción renal.</sub>

	Sin disfunción renal	Con disfunción renal	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (6-8)	6 (6-9)	0.537
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (5-6)	7 (4-12)	0.397
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	6 (4-7)	4 (2-6)	0.223
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	8 (7-10)	5 (2-11)	0.423
T0 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.23 (1.62-5.55)	1.79 (1.02-2.15)	0.037
T6 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.06 (1.33-2.5)	2.09 (1.35-3.95)	0.397
T12 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	3.43 (1.74-4.29)	3.32 (2.13-4.28)	0.189
T24 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.91 (1.64-4.3)	2.17 (1.1-3.81)	0.631

T=tiempo en horas

**Figura 3.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel renal.



NF= Nueva Falla, T=tiempo en horas

#### Nivel de disfunción cardiovascular

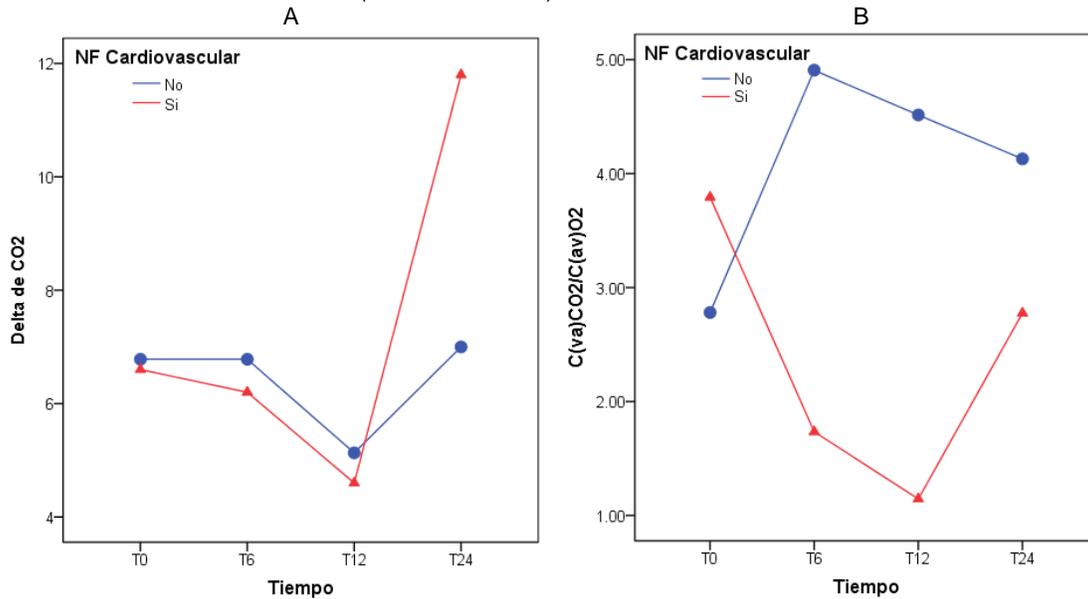
En relación a disfunción cardiovascular no hay diferencias significativas en del delta de CO<sub>2</sub> o el C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> tanto en la comparación por U de Mann-Whitney, regresión logista o ANOVA (F=0.652 p=0.427 y F=0.495 p=0.488).

**Tabla 4.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> de pacientes que presentan disfunción cardiovascular (CV).

	Sin disfunción CV	Con disfunción CV	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	6 (5-8)	6 (6-6)	0.826
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (4-10)	6 (4-6)	1
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (2-7)	6 (4-6)	0.771
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (4-9)	10 (4-21)	0.38
T0 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.16 (1.36-3.64)	1.74 (1.38-1.85)	0.483
T6 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.18 (1.31-3.47)	1.81 (1.43-1.96)	0.521
T12 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	3.17 (1.72-4.27)	3.58 (3.52-4.42)	0.215
T24 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.85 (1.55-4.05)	2.74 (1.3-3.82)	0.908

T=tiempo en horas

**Figura 4.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel cardiovascular. (NF= Nueva Falla)



(NF= Nueva Falla)

#### Nivel de disfunción sistema nervioso central

El caso de la falla neurológica la relación con el delta de CO<sub>2</sub> tiene diferencias significativas en el tiempo 6, 12 y 24 horas teniendo valores más elevados en los pacientes que presentaron una falla a nivel de sistema nervioso central; a su vez en el ANOVA de mediciones repetidas existe una tendencia a que los pacientes que presentaron falla a este nivel aumentaron significativamente la diferencia de CO<sub>2</sub> (F=16.185 p<0.001). A su vez la regresión logística demostró significancia en los tiempos 6, 12 y 24 con un AUC de 0.777 (0.591-0.962), 0.837 (0.686-0.989), 0.814 (0.644-0.985) con significancia estadística (p=0.041, 0.013, 0.02), respectivamente.

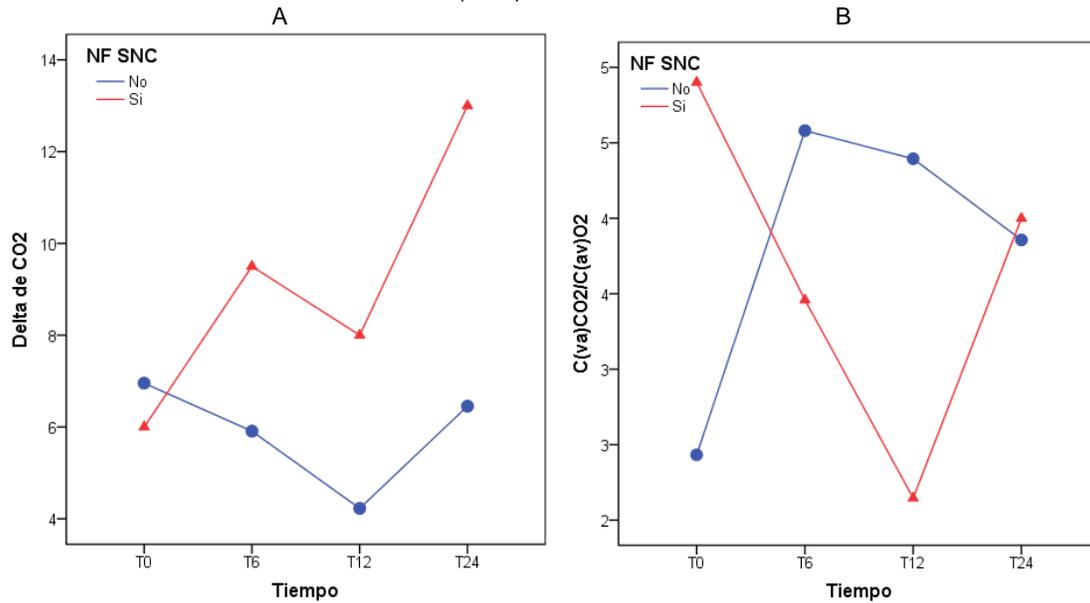
Aunque en el caso de C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> ninguno de los tiempos analizados demostró una diferencia significativa entre los grupos; en el caso de ANOVA (F=0.007 p=0.935).

**Tabla 5.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> de pacientes que presentan disfunción sistema nervioso central (SNC).

	Sin disfunción SNC	Con disfunción SNC	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	6 (6-8)	6 (6-7)	0.643
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (4-6)	9 (6-12)	0.039
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	4 (2-6)	7 (6-10)	0.01
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (2-9)	10 (8-21)	0.017
T0 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.12 (1.38-2.38)	2.69 (1.36-8.87)	0.682
T6 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	1.97 (1.28-3.05)	2.26 (1.81-3.77)	0.336
T12 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.9 (1.72-4.15)	3.92 (3.36-4.42)	0.175
T24 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.17 (1.3-3.1)	3.81 (3.57-5.59)	0.126

T=tiempo en horas

**Figura 5.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel sistema nervioso central (SNC).



NF= Nueva Falla, T=tiempo en horas

#### Nivel de disfunción coagulación

La falla a nivel de la coagulación (plaquetas) demostró una relación significativa y directa con del delta de CO<sub>2</sub> a las 6h a su vez en la regresión logística esta fue significativa para predecir el desarrollo de disfunción a este nivel con un AUC =0.83 (0.674-0.987) con una p=0.005. En el ANOVA de medidas repetidas demostró significancia (F=6.474 p=0.017) de llamar la atención que el delta de CO<sub>2</sub> es superior en las horas 6 y 24 h además de ver una tendencia al alza correlacionando con la aparición de la falla a este nivel.

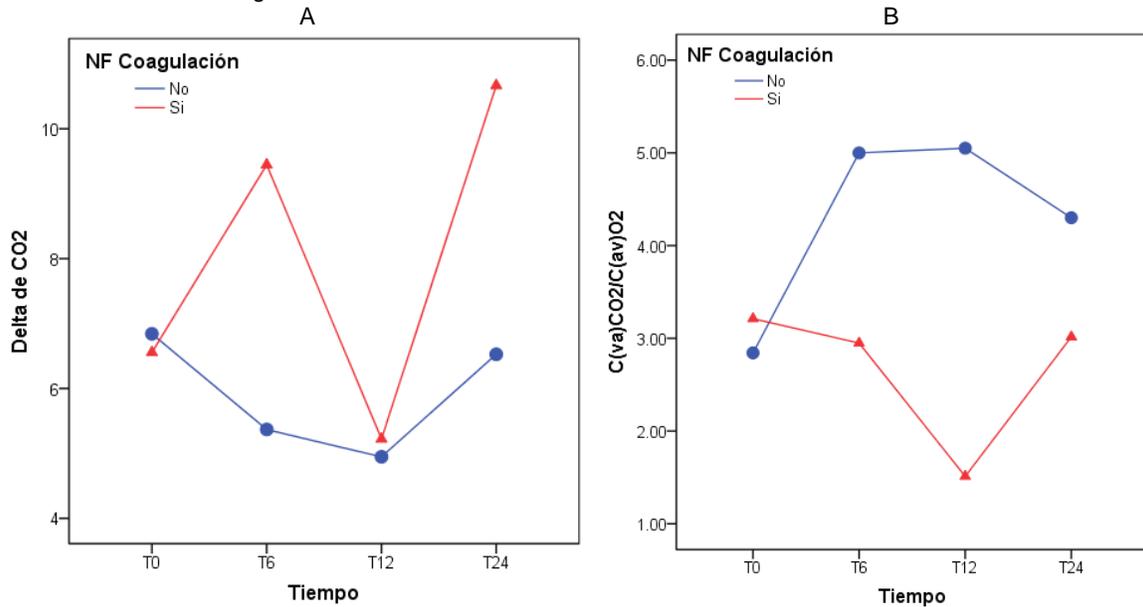
El C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> en este rubro no presenta diferencias significativas en ninguno de los tiempos estudiados. (ANOVA F=0.662 p=0.423)

**Tabla 6.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)</sub>O<sub>2</sub> de pacientes que presentan disfunción coagulación.

	Sin disfunción coagulación	Con disfunción coagulación	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	6 (6-8)	6 (6-8)	1
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (4-6)	10 (6-12)	0.004
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	4 (3-7)	6 (2-7)	0.664
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (2-10)	8 (7-14)	0.142
T0 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	1.89 (1.36-4.85)	2.14 (1.74-2.46)	1
T6 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	1.75 (1.28-3.47)	2.37 (1.96-2.57)	0.357
T12 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	3.17 (1.72-4.14)	4.27 (2.72-4.91)	0.962
T24 C <sub>(va)</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>(av)</sub> O <sub>2</sub>	2.78 (0.9-4.05)	2.96 (1.6-3.82)	0.669

T=tiempo en horas

**Figura 6.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel coagulación.</sub>



NF= Nueva Falla, T=tiempo en horas

#### Nivel de disfunción hepática

El comportamiento del delta de CO<sub>2</sub> en relación con la disfunción hepática es presentó diferencias significativas en al tiempo 0 y 24 h, aunque al principio se observa valores más bajos en el grupo de disfunción hepática estos aumentan hasta ser mayores a las 24 h en comparación de los pacientes que no presentaron alteración a este nivel.

En el análisis de regresión logística observamos el mismo efecto a las 0 horas con  $c=0.78$  (0.602-0.958)  $p=0.038$  con relación inversa y 24 h con una relación directa  $c=0.841$  (0.684-0.998)  $p=0.012$ . En el caso del modelo lineal general presento una significancia estadística las diferencias a lo largo del tiempo donde una vez se demuestra el incremento del delta de CO<sub>2</sub> a lo largo del tiempo en pacientes que presenten esta falla. ( $F=4.281$   $p=0.049$ ).

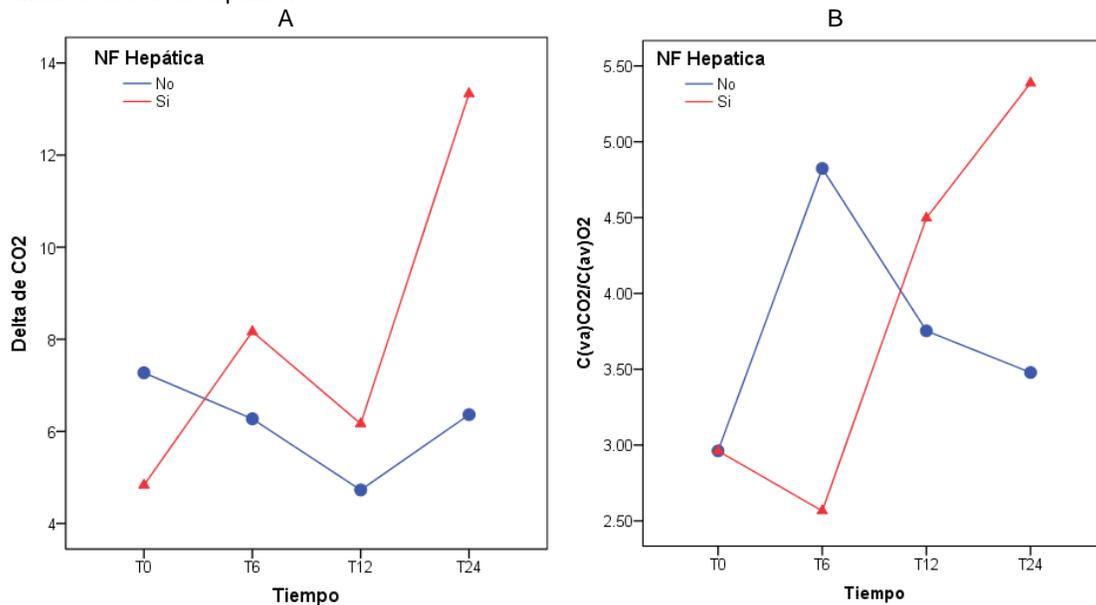
C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> presentó un comportamiento similar que el delta de CO<sub>2</sub> siendo significativo en los tiempos 0 y 24h y siendo diferencia menor en los con la disfunción hepática al tiempo 0 en la comparación de grupos, una en la regresión logística ( $c= 0.78$  [0.489-1]  $p=0.038$ ) inversamente proporcional; y un mayor valor a las 24 h en el grupo de pacientes afectados con una regresión logística en este caso positivamente relacionada ( $c=0.811$  [0.644-0.977]  $p=0.022$ ).</sub>

**Tabla 7.** Comparación de delta de CO<sub>2</sub> y C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> de pacientes que presentan disfunción hepática.</sub>

	Sin disfunción hepática	Con disfunción hepática	p
T0 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (6-9)	6 (4-6)	0.039
T6 DeltaCO <sub>2</sub>	5 (4-7)	6 (5-11)	0.339
T12 DeltaCO <sub>2</sub>	4 (2-7)	6 (6-7)	0.126
T24 DeltaCO <sub>2</sub>	7 (2-8)	11 (9-21)	0.01
T0 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.16 (1.84-3.64)	0.91 (0.42-1.74)	0.039
T6 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.22 (1.43-3.06)	1.42 (0.89-1.96)	0.236
T12 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	3.41 (1.77-4.27)	3.12 (2.63-4.42)	0.283
T24 C <sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub></sub>	2.03 (1.19-3.1)	4.18 (3.81-5.59)	0.02

T=tiempo en horas

**Figura 6.** Curva de ANOVA de mediciones repetidas para el delta de CO<sub>2</sub> (A) y C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> (B) y la presencia de disfunción a nivel hepático.</sub>



NF= Nueva Falla, T=tiempo en horas

#### Relación con la lesión pulmonar, renal, neurológica y cardiovascular

En cuanto a la presencia de lesión a nivel orgánico la predicción por parte de delta de CO<sub>2</sub> y le índice de C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> no resulta un buen parámetro y únicamente se encontró una diferencia significativa con la lesión renal al tiempo 0 C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> siendo esta mayor en loa pacientes que no desarrollaron lesión renal 3.64 (2.16-8.87) contra 1.84 (1.31-2.56) mismo hallazgo se encontró al realizar la regresión logística. (anexos tabla 4)</sub></sub>

#### Correlación con SOFA, SAPS II y APACHE IV

Se realizo un análisis de correlación por método de rho de Spearman en el cual únicamente resulto inversamente relacionado C<sub>(va)CO<sub>2</sub>/C<sub>(av)O<sub>2</sub></sub> a las 6 h con la calificación de APACHE IV; el resto del análisis resultado no significativo. (anexos tabla 5)</sub>

## Discusión

Aquí presentamos a nuestro conocimiento el primer estudio observacional que mide el valor predictivo del delta de CO<sub>2</sub> y la relación  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  contra disfunción orgánica y de lesión orgánica en pacientes con sepsis en las primeras 24 h de su internamiento y su desenlace a 28 días.

El delta de CO<sub>2</sub> a nivel pulmonar a las 24 h presentó una diferencia en los pacientes que sin esta alteración 7 (2-8) contra 9 (6-13) en los pacientes que presentaron disfunción respiratoria, aunque a este nivel la medida de ANOVA de medición repetida no resulto significativa esta demostró una tendencia al aumento en pacientes con esta presentación, a pesar de que no existen estudios específicos para valoración delta de CO<sub>2</sub> con disfunción pulmonar se puede inferir que los cambios regionales y el aumento de la heterogeneidad del delta de CO<sub>2</sub> puede reflejar a nivel pulmonar una alteración en el flujo y por lo tanto en el PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> obtenido en el paciente.<sup>31</sup> En cuanto a este contexto Mallat et al<sup>33</sup> encontró que la hiperventilación aguda conduce a un aumento significativo en el delta de CO<sub>2</sub>, esto asociado a un aumento en el VO<sub>2</sub> lo cual puede explicar aunado a esto el valor pronostico en la disfunción pulmonar hasta las 24 h.

A nivel plaquetario el delta de CO<sub>2</sub> con una mayor diferencia fue a la hora 6 siendo mayor en los pacientes con presencia de esta disfunción con una significancia estadística en la medida de ANOVA. En nuestra revisión de la literatura previamente no se había reportado la asociación de trombocitopenia con un aumento del delta de CO<sub>2</sub> aunque existen varios mecanismos no hemodinámicos de la trombocitopenia como la disminución de la producción de plaquetas en la médula ósea, la reducción en la vida media de las plaquetas; su consumo o destrucción puede estar relacionada con los muchos eventos de activación plaquetaria además la alteración en la microcirculación puede llevar a general vórtices de flujo creando gradientes de cizalladura que resultan en una agregación plaquetaria y aumenta la acumulación de agonistas plaquetarios, obteniendo así la acumulación de plaquetas y la activación del sitio de la lesión vascular en este caso inducido por sepsis. <sup>34,35</sup>

Más aún a las 6, 12 y 24 h en caso de disfunción neurológica siendo más elevado en pacientes que presentaron este desenlace contra los que no lo presentaron a su vez siendo significativa la diferencia de la tendencia de esta medición por medio de ANOVA. En este caso medidas específicas se han creado para la medición del flujo y aporte de O<sub>2</sub> a este nivel aunque el uso de estos métodos como el Doppler transcraneal tiene limitaciones como la imposibilidad de penetrar adecuadamente la bóveda craneal, la velocidad medida depende de la angulación de la sonda ultrasonográfica, otros métodos se han creado como la espectroscopia o NIRS pero el alto costo precluye a muchas instituciones obtener acceso a este recurso.<sup>36</sup>

En cuanto al disfunción hepática las mediciones de mayor utilidad fueron a los tiempos 0 y 24 horas con una tendencia significativa en ANOVA la cual demostró que una tendencia en un aumento de esta medición predice

la falla a este nivel. Silva et al<sup>37</sup> demostró a nivel de modelos experimentales que en tejido hepático la concentración de O<sub>2</sub> era paralelo al flujo sanguíneo portal y estaba inversamente relacionado con el delta CO<sub>2</sub> del tejido por lo cual se puede realizar la inferencia que en la clínica el modelo de delta de CO<sub>2</sub> puede ser un subrogado de la capacidad de flujo a nivel hepático-esplácnico y el total de aporte de oxígeno a ese tejido lo cual correlaciona con la aparición de disfunciones a este nivel.

Las ventajas de la medición del delta de CO<sub>2</sub> sobre otras mediciones como la SvcO<sub>2</sub> es que esta última puede estar normal a pesar un gasto cardiaco reducido, es una medición relativamente fácil de obtener y esta puede indicar el grado de mejoría al incrementar el gasto cardiaco<sup>36</sup> además de ser un reflejo de la micro circulación en las etapas tempranas de resucitación y de la sepsis pudiendo predecir el aumento de SOFA score en los próximos días de la hospitalización a nivel pulmonar, coagulación, sistema nervioso central y hepático dando utilidad clínica a la medición seriada de este componente en pacientes con sepsis.

En cuanto el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  a nivel pulmonar el tiempo 0 y a las 24 h aunque el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  fue más bajo en el tiempo 0 en pacientes que presentaron esta disfunción existe una clara tendencia al aumento de este índice a las 24 h por comparación directa puede inferir que pacientes que a lo largo de las primeras 24h incrementan su índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  correlación fuertemente con el desarrollo de esta falla. La explicación a de la utilidad de la tendencia de esta medida es que en la sepsis con disfunción pulmonar existe un mayor requerimiento y mayor uso a nivel tisular de O<sub>2</sub> y refleja una dependencia de VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> que puede ser útil a este nivel.<sup>38</sup>

En la parte renal el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  tiene utilidad limitada dado que únicamente el valor absoluto al tiempo 0 demostró una diferencia entre grupos, sorprendentemente siendo mayor en el grupo que no desarrollo falla y lesión a este nivel, aunque no existe una tendencia definida para la predicción del desarrollo de esta lesión. Actualmente se ha planteado que otros factores además de la oxigenación renal podrían contribuir a la fisiopatología de la AKI séptica, todavía no hay datos disponibles sobre como oxigenación tisular renal se comporte en la sepsis, pero observaciones recientes sugieren alteraciones en el tono vasoconstrictor no de diferencia de consumo de oxígeno o flujo per se.<sup>39</sup>

Por último, a nivel hepático el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  tiene una tendencia similar a lo visto en la parte pulmonar siendo menores los valores absolutos en el tiempo 0 pero aumentando a las 24 h en los pacientes que presentaron falla a nivel hepático con una tendencia significativa por medio de ANOVA de medidas repetidas. Diversos estudios demostraron previamente que las variaciones en la heterogeneidad del flujo sanguíneo microcirculatorio están estrechamente relacionadas con las relaciones de extracción de O<sub>2</sub> esplácnico regional, lo que sugiere un papel clave para la distribución del flujo sanguíneo microvascular en la

utilización de  $O_2$  en el choque séptico.<sup>40,41</sup> Por lo tanto, el metabolismo anaeróbico reflejado por incrementos en la relación  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  puede ser un marcador predictor de la disfunción hepática en las primeras etapas del shock séptico.

A pesar de utilidad en ciertos parámetros tanto el delta de  $CO_2$  como el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  no fueron buenos candidatos para diferenciar a pacientes que hicieron falla a nivel cardiovascular, lesión pulmonar y lesión cardiovascular

Una explicación de la falta de relación entra la disfunción a nivel cardiovascular es dado que el SOFA únicamente mide tensión arterial media y necesidad de aminas y no variables dinámicas como el gasto cardiaco o la variación de presión de pulso. Ospina et al<sup>27</sup> demostró que tanto el delta de  $CO_2$  como el índice de  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  tienen una correlación significativa con la variabilidad de la presión de pulso pero no así con la tensión arterial media o el índice cardiaco aunque existen datos contradictorios acerca del delta de  $CO_2$  donde se encontró una correlación inversamente proporcional con el índice cardiaco.<sup>42</sup>

En cuanto al delta de  $CO_2$  este valor a su vez se vio limitado para predicción de disfunción a nivel renal y con la lesión renal aguda en pacientes con sepsis en esta cohorte esto se puede deber a que la lesión renal solo puede ocurrir en ausencia de

signos de hipoperfusión o falla a nivel macro-hemodinámico además los mecanismos incluyen inflamación, distorsión profunda y heterogénea del flujo microvascular en los niveles peritubular y glomerular son complejos además otros métodos como los índices derivados de las mediciones de Doppler renal pueden reflejar poco los cambios reales en la hemodinámica renal, haciendo difícil la predicción de daño a este nivel por medio de la dinámica de fluidos a nivel macro o microvascular. En específico la ausencia de una relación contundente del delta de  $CO_2$  y el índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  se puede deber a la disposición anatómica vascular única del riñón facilita la derivación de oxígeno arteriovenosa, tanto difusiva como convectiva.<sup>43,44</sup>

El índice  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  tiene un valor limitado en la disfunción del sistema nervioso central esto último pudiendo ser explicado dado que la perfusión a nivel de este órgano es dada por flujo y el índice refleja la relación de consumo por el tejido es de importancia recordar que en situaciones como son la sedación, o el daño difuso el consumo de  $O_2$  se ve afectado siendo una explicación plausible de porque este índice no es un buen candidato para predecir la disfunción a este nivel en pacientes con sepsis.<sup>45</sup>

### **Limitaciones**

Este estudio presenta varias limitaciones como es el número de pacientes es pequeño, no se puede realizar un análisis multivariado dado la poca cantidad de muestra del estudio. Puntos fuertes del presente estudio son la toma de gasometrías seriadas permiten ver la tendencia del delta de  $CO_2$  y  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  con su relación

con cada una de las disfunciones aquí presentadas, el análisis del delta CO<sub>2</sub> y C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub> son fáciles de usar en países con recursos limitados y su valor absoluto y tendencia en diferentes fases de la resucitación permiten pronosticar diferentes desenlaces.

### **Conclusiones**

En pacientes con sepsis las mediciones seriadas de delta CO<sub>2</sub> y C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub> tienen relevancia pronóstica en diferentes tiempos a las 24 h y más aún su tendencia puede marcar la pauta en cuanto a desarrollo de disfunción orgánica en los primeros 28 días de hospitalización. Además de ser atractivos en países con recursos limitados.

### **Recursos financieros:**

### **Recursos humanos:**

Médico residente de Medicina Interna

Asesor Metodológico

Personal de laboratorio

### **Recursos materiales**

Equipo y material de laboratorio central.

### **Recursos económicos.**

Con los que cuenta la unidad hospitalaria, no se necesitara financiación o participación externa.

### **Aspectos de bioseguridad**

La presente es una investigación con riesgo mínimo en la que:

Se garantiza a los sujetos de investigación suspender su participación cuando lo deseen. Se respeta la dignidad del sujeto de investigación y se prevé la protección de los derechos y el bienestar del paciente. Queda protegida la privacidad del individuo en investigación.

### **Referencias bibliográficas**

1. Angus, D. C. & van der Poll, T. Severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 369, 840–51 (2013).
2. Bernard, G. & Vincent, J. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* 344, 699–709 (2001).
3. Annane, D., Aegerter, P., Jars-Guincestre, M. C. & Guidet, B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 165–72 (2003).
4. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801 (2016).

5. Lam, S. W., Bauer, S. R. & Guzman, J. a. Septic shock: the initial moments and beyond. *Cleve. Clin. J. Med.* 80, 175–84 (2013).
6. Abraham, E. & Singer, M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit. Care Med.* 35, 2408–2416 (2007).
7. Russell, J. A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 355, 1699–713 (2006).
8. Merx, M. W. & Weber, C. Sepsis and the heart. *Circulation* 116, 793–802 (2007).
9. Matthay, M. A., Ware, L. B. & Zimmerman, G. A. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 122, 2731–40 (2012).
10. Martin, T. R., Hagimoto, N., Nakamura, M. & Matute-Bello, G. Apoptosis and epithelial injury in the lungs. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2, 214–20 (2005).
11. Kramer, L., Jordan, B., Druml, W., Bauer, P. & Metnitz, P. G. H. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients--a prospective multicenter study. *Crit. Care Med.* 35, 1099–104 (2007).
12. Bauer, M., Press, A. T. & Trauner, M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 19, 123–7 (2013).
13. Bagshaw, S. M., George, C. & Bellomo, R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care* 12, R47 (2008).
14. Zarjou, A. & Agarwal, A. Sepsis and acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 999–1006 (2011).
15. Schrier, R. W. & Wang, W. Acute renal failure and sepsis. *N. Engl. J. Med.* 351, 159–69 (2004).
16. Burkhart, C. S., Siegemund, M. & Steiner, L. A. Cerebral perfusion in sepsis. *Crit. Care* 14, 215 (2010).
17. King, E. G., Bauzá, G. J., Mella, J. R. & Remick, D. G. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Lab. Invest.* 94, 4–12 (2014).
18. Magder, S. The meaning of blood pressure. *Crit. Care* 22, 257 (2018).
19. Levy, M. M., Evans, L. E. & Rhodes, A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 44, 925–928 (2018).

20. De Backer, D. & Vincent, J.-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit. Care* 22, 43 (2018).
21. Lanspa, M. J., Brown, S. M., Hirshberg, E. L., Jones, J. P. & Grissom, C. K. Central venous pressure and shock index predict lack of hemodynamic response to volume expansion in septic shock: a prospective, observational study. *J. Crit. Care* 27, 609–15 (2012).
22. Vellinga, N., Ince, C. & Boerma, E. Elevated central venous pressure in septic patients is associated with impairment of microcirculatory blood flow. *Crit. Care* 16, P200 (2012).
23. Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T., Walley, K. R. & Russell, J. A. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality\*. *Crit. Care Med.* 39, 259–265 (2011).
24. Opatowsky, A. R. *et al.* Thermodilution vs Estimated Fick Cardiac Output Measurement in Clinical Practice. *JAMA Cardiol.* 2, 1090 (2017).
25. Mallat, J., Lemyze, M., Tronchon, L., Vallet, B. & Thevenin, D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J. Crit. care Med.* 5, 47–56 (2016).
26. Ospina-Tascón, G. A. *et al.* Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit. Care* 17, R294 (2013).
27. Ospina-Tascón, G. A. *et al.* Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 42, 211–21 (2016).
28. Ospina-Tascón, G. A. *et al.* Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 41, 796–805 (2015).
29. Mekontso-Dessap, A. *et al.* Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 28, 272–277 (2002).
30. He, H., Long, Y., Liu, D., Wang, X. & Tang, B. The Prognostic Value of Central Venous-to-Arterial CO<sub>2</sub> Difference/Arterial-Central Venous O<sub>2</sub> Difference Ratio in Septic Shock Patients with Central Venous

O<sub>2</sub> Saturation ≥80%. *SHOCK* 48, 551–557 (2017).

31. Ospina-Tascón, G. A., Hernández, G. & Cecconi, M. Understanding the venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med.* 42, 1801–1804 (2016).
32. Seymour, C. W. *et al.* Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. in *JAMA - Journal of the American Medical Association* 321, 2003–2017 (American Medical Association, 2019).
33. Mallat, J. *et al.* Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO<sub>2</sub> difference in stable septic shock patients. *Ann. Intensive Care* 7, 31 (2017).
34. Dewitte, A. *et al.* Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critical ill patients? *Annals of Intensive Care* 7, (2017).
35. Jackson, S. P., Nesbitt, W. S. & Westein, E. Dynamics of platelet thrombus formation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 7, 17–20 (2009).
36. Huber, W., Zanner, R., Schneider, G., Schmid, R. & Lahmer, T. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques. *Front. Med.* 6, 50 (2019).
37. Silva, E., Rehder, P., Pereira, A., Colombari, F. & Figueiredo, L. Direct hepatic tissue PO<sub>2</sub> measurements in sepsis and tamponade models. *Crit. Care* 15, P3 (2011).
38. Ospina-Tascón, G. A. The PCO<sub>2</sub> Gaps. in *Hemodynamic Monitoring* (eds. Pinsky, M., Teboul, J.-L. & Vincent, J.-L.) 173–190 (Springer, 2019). doi:10.1007/978-3-319-69269-2\_16
39. Singh, P., Ricksten, S. E., Bragadottir, G., Redfors, B. & Nordquist, L. Renal oxygenation and haemodynamics in acute kidney injury and chronic kidney disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 40, 138–147 (2013).
40. Ospina-Tascón, G. A. & Madriñán, H. J. Combination of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>-derived variables to detect tissue hypoxia in the critically ill patient. *Journal of Thoracic Disease* 11, S1544–S1550 (2019).
41. Ospina-Tascón, G. A. *et al.* Effects of dobutamine on intestinal microvascular blood flow heterogeneity and O<sub>2</sub> extraction during septic shock. *J. Appl. Physiol.* 122, 1406–1417 (2017).
42. Guo, Z. *et al.* Relationship Analysis of Central Venous-to-arterial Carbon Dioxide Difference and

Cardiac Index for Septic Shock. *Sci. Rep.* 9, 1–5 (2019).

43. Post, E. H., Kellum, J. A., Bellomo, R. & Vincent, J. L. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney International* 91, 45–60 (2017).
44. Ince, C. *et al.* A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock* (2013).  
doi:10.1097/shk.000000000000052
45. Molnar, Z. & Nemeth, M. SvO<sub>2</sub>/ScvO<sub>2</sub>. in *Hemodynamic Monitoring* (eds. Pinsky, M., Teboul, J.-L. & Vincent, J.-L.) 157–171 (Springer, 2019). doi:10.1007/978-3-319-69269-2\_15

Anexos.

**Tabla 1. Sequential Organ Failure Assessment**

Variable	0	1	2	3	4
<b>Respiratoria</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	≤400	≤300	≤200*	≤100*
<b>Coagulación</b> Plaquetas x10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hepáticas</b> Bilirrubina mg/dL	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
<b>Cardiovascular</b>	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopa <5 o dobuta†	Dopa 5.1-15 Norepi ≤0.1 Epi ≤0.1 †	Dopa >15 Norepi >0.1 Epi >0.1
<b>SNC</b> Glasgow pts.	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b> Creatinina mg/dL Gasto urinario mL/d	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 <500	>5 <200

\* con soporte ventilatorio

PAM= Presión Arterial Media

SNC= Sistema Nervioso Central

Dopa= Dopamina

† Dosis en μg/kg/min por lo menos durante 1h

Norepi=Norepinefrina

Epi=Epinefrina



<b>Hoja de recolección de datos</b>				No de paciente NSS Edad			
<b>Valor de C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub> y delta CO<sub>2</sub> como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico</b>							
Enfermedades previas							
Diagnósticos							
Foco							
Peso		Talla		Peso predicho			
Muerte (días)							
Tratamiento							
<b>Gasometrías</b>							
Art	FiO <sub>2</sub> / pH	CO <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	Lactato	HCO <sub>3</sub>	EB
0							
6							
12							
24							
Ven							
0							
6							
12							
24							
<b>Laboratorios</b>							
	Glucosa	BUN	Cr	Urea	Na/K	Cl/ Ca	P / Mg
0							
24							
3							
5							
7							
14							
28							
	Hb	Hto	PTS	Leu	NT	TP	TTP
0							
24							
3							
5							
7							
14							
28							
	INR	AST	ALT	Bil. total	BI	BD	Alb
0							
24							
3							

5							
7							
14							
28							
Clínico							
	Glw / CAM	RASS	FC	FR	VMA	Vt	Pmax /Ppl
0							
6							
12							
24							
3							
5							
7							
14							
28							
Clínico							
	Paw / Pdr.	PEEP	Comp / Res	OI / poder	TAS/TAD	TAM / PP	PVC / GC
0							
6							
12							
24							
3							
5							
7							
14							
28							
Clínico							
	Gasto urinario	Norepi / Epine	Dobut/ Vaso	Midazo/ Propofol	Dexme/ otro	Murray	
0							
6							
12							
24							
3							
5							
7							
14							
28							
Desenlaces							
Lesión	Pulm	Renal	Cardiova	Neuro	APACHE IV	SAPS II	
0							
6							
12							
24							

3							
5							
7							
14							
28							
SOFA	Pulmonar	Renal	CV	Neuro.	Coag.	Hep.	Total
0							
6							
12							
24							
3							
5							
7							
14							
28							



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL • CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

MEDICINA INTERNA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"



## CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** "Valor de  $C(va)CO_2/C(av)O_2$  y delta  $CO_2$  como factor pronóstico de disfunción orgánica en sepsis y choque séptico."

**Lugar y fecha** Ciudad de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_

Número de Folio Institucional del estudio **R-2019-3601-100**

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga para decidir si participa o no, deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación. Estimado paciente y/o familiar \_\_\_\_\_ se le propone que su usted o su familiar participe en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", cuyo objetivo será de identificar el valor pronóstico de  $Cv-a (CO_2) /Ca-v(O_2)$  y delta  $CO_2$ .

**JUSTIFICACIÓN Y ANTECEDENTES:** La sepsis es una enfermedad grave que ocurre cuando una infección recorre todo el cuerpo. La sepsis puede ocurrir en cualquier persona, pero es más probable que ocurra en personas que: Son mayores o postrados en cama, se han estado previamente en el hospital o han tenido una cirugía reciente, tener accesos catéteres, sondas, tubos en su cuerpo, tener un sistema de lucha (inmune) contra infecciones débil, entre otros factores de riesgo. La sepsis puede provenir de una infección en cualquier parte del cuerpo, pero a menudo está relacionada con infecciones en: Pulmones (ej. neumonía), riñones (ej. infección del tracto urinario), piel, intestino. La sepsis necesita ser tratada rápidamente. Si no se trata, puede llegar a ser grave. Cuando esto sucede, se le llama "shock séptico" en el cual el paciente necesitara apoyo de medicamentos para mantener su presión, ventilación, u otras funciones normales del organismo. Se realizarán diferentes pruebas para detectar una infección, ver si la infección se ha propagado a su sangre y ver qué tan grave es su condición. Estas pruebas pueden incluir: Exámenes de sangre, incluidos exámenes como pruebas de orina, pruebas de sangre, gasometrías; estudios de imagen.

**OBJETIVO DEL ESTUDIO:** El objetivo de este estudio es evaluar unos índices ( $Cv-a (CO_2) /Ca-v(O_2)$  y delta  $CO_2$ ) con el desarrollo de lesión en los diferentes órganos del cuerpo.

**PROCEDIMIENTOS:** Como parte de este estudio se recabaran antecedentes de relevancia además de la toma de signos vitales y variables clínicas; se obtendrán pruebas de laboratorio las cuales comprenden la toma de estudios de sangre: química sanguínea, electrolitos, pruebas de funcionamiento hepático, biometría, tiempos de coagulación y gasometrías (arterial y venosa central), estas forman parte de su manejo habitual, las muestras se obtendrán a su ingreso, a las 6, 12 y 24 h; los días 3, 5, 7, 14 y 28.

**RIESGOS Y MOLESTIAS:** Su participación en el estudio no conlleva riesgo alguno para la salud. Para el estudio propuesto, se recabarán del expediente clínico los datos demográficos y clínicos, y los resultados de laboratorio realizados durante los primeros 28 días, los cuales se realizan como parte del manejo habitual en pacientes con sepsis y choque séptico, en el servicio de medicina interna de este instituto.

**BENEFICIOS:** Mejorar el entendimiento de enfermedades como sepsis y lograr vías más sencillas para atender de forma rápida y eficiente a los pacientes con sepsis.

**INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS:** Se realizará al término del estudio un informe detallado de los resultados obtenidos. Los resultados de las pruebas individuales se darán al egreso.

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

La participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad.

### **PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca en el artículo 6 de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares: Licitud, calidad, consentimiento, información,

finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado.

El nombre de usted o su familiar no será usado en ninguno de los estudios. Los resultados de la determinados en el estudio serán recabados del expediente clínico y anotados en un formato de recolección de datos diseñado específicamente para el estudio de investigación, el cual, no contendrá ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican la información de usted o su familiar estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

\_\_\_\_\_ No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

\_\_\_\_\_ Si acepto que mi familiar o representado participe

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable: **Dr. Juan Carlos Anda Garay**

Colaboradores: **Dr. Jorge Arturo Ortega Hernández**

Contacto: Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. Teléfono: 56 27 69 00 Ext 21544

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del participante  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Teléfono de contacto: \_\_\_\_\_

**Clave: 2810-009-013**

Tabla 3. Área bajo la curva por modelos de regresión logística para Delta CO2 y C(va)CO2/C(av)O2

Variable	T0 C(va)C O2/C(a v)O2	T6 C(va)C O2/C(av )O2	T12 C(va)C O2/C(av )O2	T24 C(va)C O2/C(a v)O2	T0 Delta CO2	T6 Delta CO2	T12 Delta CO2	T24 Delta CO2
NF pulmonar	Área	0.437	0.536	0.745	0.312	0.685	0.641	0.721
	p	0.02	0.745	0.029	0.095	0.099	0.21	0.048
NF Renal	Área	0.266	0.349	0.443	0.43	0.599	0.359	0.406
	p	0.037	0.642	0.178	0.531	0.378	0.21	0.403
NF CV	Área	0.391	0.313	0.478	0.474	0.496	0.457	0.635
	p	0.453	0.49	0.197	0.857	0.976	0.764	0.352
NF SNC	Área	0.561	0.689	0.712	0.436	0.777	0.837	0.814
	p	0.654	0.314	0.162	0.634	0.041	0.013	0.02
NF coagulación	Área	0.503	0.614	0.509	0.503	0.83	0.553	0.678
	p	0.98	0.337	0.941	0.98	0.005	0.658	0.134
NF Hepática	Área	0.22	0.652	0.811	0.22	0.633	0.708	0.841
	p	0.038	0.218	0.263	0.038	0.327	0.124	0.012

T=tiempo en horas

Tabla 4. Relación de delta de CO<sub>2</sub> y C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub> con el desarrollo de lesión orgánica

Variable	Lesión pulmonar						Lesión Cardiovascular					
	U	AUC	p	F	p		U	AUC	p	F	p	
T0 DeltacO2	0.498	0.415	0.476	3.389	0.077		0.408	0.403	0.401	2.956	0.097	
T6 DeltacO2	0.383	0.608	0.363				0.208	0.647	0.204			
T12 DeltacO2	0.243	0.643	0.228				0.089	0.7	0.106			
T24 DeltacO2	0.076	0.713	0.073				0.226	0.644	0.106			
T0 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.847	0.526	0.825	0.287	0.59		0.08	0.294	0.076	0.909	0.349	
T6 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.595	0.433	0.572				0.355	0.389	0.338			
T12 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.41	0.602	0.389				0.408	0.6	0.388			
T24 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.105	0.696	0.099				0.191	0.656	0.179			
Variable	Lesión Sistema nervioso central						Lesión renal aguda					
	U	AUC	p	F	p		U	AUC	p	F	p	
T0 DeltacO2	0.746	0.537	0.742	2.791	0.107		0.959	0.507	0.958	0.533	0.472	
T6 DeltacO2	0.404	0.596	0.113				0.717	0.452	0.71			
T12 DeltacO2	0.547	0.572	0.11				0.113	0.293	0.106			
T24 DeltacO2	0.353	0.61	0.111				0.64	0.439	0.633			
T0 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.746	0.46	0.11	0.98	0.331		0.014	0.81	0.016	0.118	0.734	
T6 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.285	0.626	0.115				0.296	0.361	0.277			
T12 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.926	0.513	0.115				0.126	0.299	0.118			
T24 C(va)CO <sub>2</sub> /C(av)O <sub>2</sub>	0.208	0.647	0.112				0.64	0.585	0.614			

T=tiempo en horas

**Tabla 5. Correlación de Spearman con SOFA, APACHE IV y SAPS II**

Variable	SOFA		APACHE IV		SAPS II	
	Rho( $\rho$ )	p	Rho( $\rho$ )	p	Rho( $\rho$ )	p
<b>T0 Delta CO2</b>	.208	.287	.038	.849	.216	.270
<b>T0 C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub></b>	.128	.515	.012	.950	-.049	.803
<b>T6 Delta CO2</b>	.028	.886	-.244	.212	-.139	.482
<b>T6 C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub></b>	.158	.422	-.407	.032	-.190	.333
<b>T12 Delta CO2</b>	-.026	.896	.126	.522	-.158	.421
<b>T12 C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub></b>	.034	.862	-.114	.565	-.122	.535
<b>T24 Delta CO2</b>	.064	.748	.024	.902	.012	.951
<b>T24 C(va)CO<sub>2</sub>/C(av)O<sub>2</sub></b>	.126	.522	-.055	.781	.121	.541

T=tiempo en horas