



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE".



**DELTA DE DIÓXIDO DE CARBONO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN  
EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CHOQUE SÉPTICO.**

No. Registro: 698.2019

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN: MEDICINA DEL ENFERMO PEDIÁTRICO EN ESTADO  
CRÍTICO.**

**PRESENTA:**

DR. CRISTIAN DANIEL GARCÍA RAMÍREZ

**ASESOR DE TESIS:**

DR. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ ABREU.

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2020



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.

**DELTA DE DIÓXIDO DE CARBONO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN  
EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CHOQUE SÉPTICO.**

Número de registro: 698.2019

---

**Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá.**  
Subdirector de enseñanza e investigación.  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E

---

**Dr. Paul Mondragón Terán.**  
Jefe de Investigación  
Centro Médico Nacional "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E

---

**Dra. Jacquelin María de los Dolores Hernández Mendoza.**  
Profesor titular del curso de medicina del enfermo pediátrico en estado crítico.

---

**Dr. Miguel Ángel López Abreu**  
Director de Tesis

---

**Dr. Cristian Daniel García Ramírez.**  
Tesista.

*A mi mamá,  
A mi amiguito,  
Y a la única que se estresó con mi tesis como yo, Jimena.*

*Gracias.*

## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS .....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>29</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La monitorización del paciente con choque séptico, busca evaluar parámetros que reflejen la afectación microcirculatoria y permitan adecuaciones terapéuticas. Las alteraciones macrohemodinámicas pueden discordar con los trastornos de la microcirculación; se sugiere la medición de la diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono ( $\Delta\text{-CO}_2$ ) como marcador que refleja disfunción mitocondrial por deuda de oxígeno persistente. Esta determinación es útil en pacientes adultos; esto aún no se comprueba en el paciente pediátrico.

**Materiales y Métodos:** Estudio observacional, en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, incluyó pacientes con choque séptico, con toma de gasometría venosa y arterial al ingreso, a las 6, 12 y 24 horas y evaluación simultánea de escala PRISM III, para evaluar  $\Delta\text{-CO}_2 > 6$  mmHg como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico, evaluación de respuesta terapéutica.

**Resultados:** Se encontró correlación del riesgo de mortalidad directamente proporcional con los niveles elevados de  $\Delta\text{-CO}_2$  en primeras 24 horas de estancia en unidad de Terapia intensiva Pediátrica. Presenta correlación estadística positiva (coeficiente de correlación de Pearson de: 0.99 y riesgo relativo de  $>1$ ) en descenso de niveles de  $\Delta\text{-CO}_2$  en pacientes con mejoría de variables macrohemodinámicas.

### **Conclusiones:**

- $\Delta\text{-CO}_2$  puede ser considerado factor pronóstico de evolución y mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.
- Se requiere de estudios con muestras ampliadas para corroborar utilidad e implementación de medición de  $\Delta\text{-CO}_2$  a los pacientes pediátricos.
- La normalización de las alteraciones macrocirculatorias no define la mejoría a nivel microcirculatorio, evolución y pronóstico.

## ABSTRACT

**Introduction:** The monitoring of the patient with septic shock seeks to evaluate parameters that reflect microcirculatory involvement and allow therapeutic adjustments. Macrohemodynamic alterations may be inconsistent with microcirculation disorders; Measurement of the arterio-venous carbon dioxide difference (delta-CO<sub>2</sub>) is suggested as a marker that reflects mitochondrial dysfunction due to persistent oxygen debt. This determination is useful in adult patients; this has not yet been verified in the pediatric patient.

**Materials and Methods:** a observational study was made in the Pediatric Intensive Care Unit of the Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, including patients with septic shock, with venous and arterial blood gas measurements on admission, at 6, 12 and 24 hours and simultaneous evaluation PRISM III scale, to evaluate delta-CO<sub>2</sub>> 6 mmHg as a predictor of mortality in patients with septic shock, and the evaluation of therapeutic response.

**Results:** A correlation between the risk of mortality was directly proportional to the elevated levels of delta-CO<sub>2</sub> in the first 24 hours of stay in the Pediatric Intensive Care unit.

It presents a positive statistical correlation (Pearson's correlation coefficient of: 0.99 and relative risk of > 1) in a decrease in delta-CO<sub>2</sub> levels in patients with improvement in macrohemodynamic variables.

**Conclusions:**

- Delta-CO<sub>2</sub>, can be considered a prognostic factor for evolution and mortality in pediatric patients with septic shock.
- Studies with expanded samples are required to corroborate the utility and implementation of delta-CO<sub>2</sub> measurement in pediatric patients.
- The normalization of macrocirculatory alterations does not define improvement at the microcirculatory level, evolution and prognosis.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis, es uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad, estimándose por parte de la organización mundial de la salud un aproximado de 30 millones de episodios y 6 millones de muertes al año a nivel mundial. Es a su vez de gran prevalencia en países en vías en desarrollo, los cuales representan 87% de la población mundial. <sup>(1)</sup> Con un costo aproximado de 24 billones de dólares, representando el 13% de los costos en salud en Estados Unidos. <sup>(2)</sup> Con un alto índice de mortalidad y con escasa disminución de esta reportándose de 57% en el año 2011 a 56% en el año 2015 pese a las medidas en la detección oportuna y manejo adecuado, <sup>(3)</sup> lo que hace prioritario implementar nuevas estrategias encaminadas a determinar los marcadores más adecuados para predecir mortalidad, surgiendo en tiempos recientes como una herramienta adecuada, la determinación del delta de dióxido de carbono.

El estado de choque está caracterizado por alteración de la función hemodinámica, el cual tiene repercusiones en el funcionamiento de la macro y la microcirculación; la afectación en el desarrollo de las alteraciones hemodinámicas, si no se remite el estímulo nocivo, tendrá como vía final común el deterioro de las funciones orgánicas y el desarrollo de la disfunción orgánica múltiple.

La terapéutica en el estado de choque se encamina a la recuperación de las condiciones de funcionalidad orgánica, mejoramiento de la oxigenación tisular y disminución de la morbilidad y mortalidad.

Es necesario durante su atención la implementación de medidas de monitoreo de las condiciones hemodinámicas, encontrándose, sin embargo, que la correlación entre el monitoreo y la evolución clínica puede no ser siempre concordante existiendo una amplia variabilidad de diferencias entre ambos aspectos.

En el paciente adulto en estado crítico se ha determinado como factor de pronóstico la implementación de la diferencia arterio venosa de  $\text{CO}_2$  (delta- $\text{CO}_2$ ), el cual es un método práctico y con alto grado de correlación en la medición de la respuesta al tratamiento y determinación pronóstica de mortalidad; cuya utilidad en el paciente pediátrico aún no ha sido del todo demostrada , surgiendo de lo anterior la interrogante de su efectividad en la población pediátrica en el establecimiento de un pronóstico y / o en la modificación o intensificación de las medidas terapéuticas.

La Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” al ser un centro de alta especialidad, recibe casos de alta complejidad y los casos de choque séptico ocupan el 17.27% de los ingresos, con porcentaje de 5.2% de la mortalidad global; un nuevo sistema de monitoreo con la factibilidad de



establecer pronóstico y obtener pautas de modificación terapéutica son herramientas buscadas en el presente estudio cuyo objetivo principal fue:

- Determinar el Delta-CO<sub>2</sub> como factor pronóstico evolutivo y de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en el CMN "20 de noviembre".

Se establecieron también los siguientes objetivos específicos:

1.- Determinar las características de los pacientes con estado de choque séptico que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del CMN "20 de noviembre".

2.- Determinar las causas asociadas al desarrollo de choque séptico.

3.- Determinar efectividad de Delta-CO<sub>2</sub> en el monitoreo de los pacientes en estado de choque séptico.

4.- Determinar la efectividad de Delta-CO<sub>2</sub> en la valoración de la eficacia terapéutica en los pacientes con choque séptico en Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica CMN 20 de noviembre.

5.- Comparar el comportamiento de Delta-CO<sub>2</sub> con niveles de lactato y saturación venosa de oxígeno en evolución y pronóstico de mortalidad en paciente pediátricos en estado de choque séptico.

6.- Describir la efectividad de Delta-CO<sub>2</sub> como predictor de mortalidad y gravedad con uso de escala PRISM III.

## MARCO TEÓRICO.

El choque séptico continúa asociándose a altas tasas de mortalidad y el reconocimiento temprano de los signos de hipoperfusión tisular es de vital importancia para su manejo. <sup>(4)</sup> Desde el año 2008 el uso de los parámetros como la saturación venosa de oxígeno como marcador de la oxigenación sistémica ha sido fuertemente cuestionada <sup>(5)</sup> y datos recientes han fallado en demostrar los beneficios clínicos de su uso. <sup>(6)</sup> De hecho, la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) es a menudo normal o casi normal al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos; por lo tanto, se han propuesto otros objetivos de reanimación por ser alcanzados, siendo actualmente propuesta la diferencia de dióxido de carbono venoso-arterial debido a su simplicidad y capacidad para predecir resultados clínicos adversos en pacientes que alcanzan parámetros normales de entrega de oxígeno durante las fases tempranas de la reanimación. <sup>(7)</sup>

La evaluación de la microcirculación, como parte del monitoreo del paciente en estado crítico, ha sido de particular interés en el manejo del choque séptico a lo largo de la última década <sup>(1)</sup> considerando que la disfunción a nivel microcirculatorio se relaciona con falla orgánica a pesar de una adecuada estabilidad macro-hemodinámica. <sup>(2)</sup>

De manera fisiológica, la perfusión a nivel microcirculatorio es regulada principalmente por sistemas neurohormonales, miogénicos y metabólicos que afectan el tono arteriolar <sup>(3)</sup> en los estados sépticos la presión de perfusión y la deformabilidad de las células se encuentran disminuidas y existe vasoconstricción arteriolar lo cual da como resultado la desviación del flujo sanguíneo de áreas esenciales del intercambio capilar; originando daño en las funciones orgánicas, además con la estasis en el lecho capilar y los factores inflamatorios liberados por el daño celular, que no pueden ser eliminados debido a un flujo deficiente; la microcirculación se convierte en un medio que favorece el crecimiento bacteriano y la lesión persistente, lo que sostiene estados de toxemia así como desarrollo y mantenimiento de la acidemia; estos cambios impiden la oxigenación de los tejidos. <sup>(4)</sup>

Considerando los avances sobre el entendimiento de la microcirculación, se determina que las intervenciones agresivas tempranas con mejoramiento en las funciones orgánicas incrementan las probabilidades de supervivencia. <sup>(5)(6)</sup>

El empleo de medidas que optimizan parámetros a nivel hemodinámico da como resultado mejoras en la presión arterial media y la saturación venosa central, los cuales no siempre se correlacionan con una mejoría en la perfusión microcirculatoria; <sup>(7)</sup> por otra parte, las pruebas bioquímicas clásicas como la concentración sérica de lactato y los niveles de gases en sangre se realizan en la práctica habitual como intentos de evaluar la microcirculación; sin embargo, la correlación real de estos parámetros está plagada de numerosos factores de confusión. <sup>(8)</sup>

En el año 2001 Rivers y cols, informaron en un ensayo de 263 pacientes en el cual se evaluó la terapia temprana dirigida por metas versus la atención estándar para los pacientes con sepsis grave o choque séptico, demostrándose una reducción del 16% de la mortalidad con el uso de la terapia temprana dirigida por metas. <sup>(8)</sup> Dentro de las metas establecidas para la evaluación de la macrocirculación estaba la medición de la presión venosa central ( que debería estar entre 8 a 12 mmHg), presión arterial media mayor a 65 mmHg y como objetivos de medición de la microcirculación se valoró la medición de la saturación venosa de oxígeno mayor al 70% <sup>(8)</sup>. Las intervenciones para lograr estos objetivos de la macrocirculación era el manejo con fluidos y vasopresores y de la microcirculación la necesidad de transfusión de sangre con una hemoglobina menor a 10 g/dl y/o el uso de agentes inotrópicos para mejorar el gasto cardiaco. Este estudio, sirvió de base para sentar los objetivos de la reanimación establecidas en la campaña para la “sobreviviendo a la sepsis” publicada por la sociedad de enfermedades infecciones de estados unidos en el año 2004; posteriormente se observó que dentro de las metas tempranas propuestas desde el 2001 la presión venosa central no era un buen indicador de la oxigenación tisular ya que una saturación venosa baja no es un hallazgo consistente entre los pacientes críticamente enfermos y más aún en los pacientes con sepsis y choque séptico <sup>(9)</sup>, aun reconociendo que la saturación venosa central es un marcador indirecto de la saturación venosa mixta de oxígeno, lo cual en teoría refleja el balance entre la entrega y el consumo de oxígeno se ha visto que su interpretación tiene varias limitaciones ya que depende de la saturación arterial de oxígeno, el gasto cardiaco, el consumo de oxígeno, el nivel de hemoglobina así como la presencia de cortos circuitos (situaciones que favorecen mezcla de sangre arterial y venosa); por lo tanto su habilidad para reflejar la entrega sistémica de oxígeno no es constante y depende de muchas situaciones incluso de la sedación del paciente y del uso de ventilación mecánica. <sup>(9)(10)</sup>

De acuerdo a lo antes mencionado, actualmente la evaluación de la perfusión tisular se puede realizar a través de la medición de la saturación venosa central de oxígeno, realizada mediante la toma de una muestra de sangre de la vena cava superior que con valores menores de 65 o 70% predicen un mal pronóstico en paciente en estado de choque circulatorio; reflejando la dependencia entre aporte y consumo de oxígeno; por otro lado, estudios recientes han demostrado que muchos pacientes a pesar de tener valores de saturaciones venosas centrales mayores o iguales a 70% que indican una adecuada perfusión tisular pueden tener evolución tórpida; por lo que se ha buscado y evaluado otros marcadores específicos de hipoperfusión tisular como la tonometría gástrica, capnografía sublingual, niveles de lactato y su aclaramiento, así como la diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono ( $\Delta\text{CO}_2$ ).

Es de importancia tomar en cuenta los múltiples estudios que se han realizado en adultos, en los cuales cabe mencionar la revisión sistemática realizada en el 2017 en la cual se incluyeron datos publicados desde 1996 hasta 2016 incluyéndose 12 artículos observacionales y 10 prospectivos, en donde se demostró que valores altos de

diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono (delta-CO<sub>2</sub>) eran indicativos de mayor mortalidad incluso cuando se lograba la meta de una saturación venosa central normal en la resucitación del choque séptico. <sup>(11)</sup>

La diferencia arterio - venosa de dióxido de carbono (delta-CO<sub>2</sub>), es un método de monitoreo de la hemodinámica del paciente crítico, este se realiza ya sea de sangre venosa mixta o de sangre venosa central y es utilizado como un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el dióxido de carbono producido en los tejidos periféricos. Bajo condiciones fisiológicas el Delta-CO<sub>2</sub> no excede más de 0.8 kilopascales (6 mmHg) lo cual refleja adecuado flujo sanguíneo venoso y gasto cardiaco óptimo; a nivel macrocirculatorio, existe una relación inversa entre el delta-CO<sub>2</sub> e índice cardiaco en pacientes críticos; es decir los niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> son inversamente proporcionales al índice cardiaco y viceversa.

La correlación con el implemento de las metas de reanimación ayuda a evaluar la efectividad del tratamiento administrado o si se debe intensificar el manejo. La comprobación de esta relación puede determinar si la delta-CO<sub>2</sub> es un factor pronóstico de gravedad y mortalidad pudiendo ser implementada como meta de reanimación en el paciente pediátrico en estado de choque.

Previamente en el 2015 en un estudio prospectivo observacional con 135 pacientes en una unidad de cuidados intensivos en donde todos los pacientes recibieron el protocolo de manejo de acuerdo a las guías de sobrevivir a la sepsis, demostró que la asociación entre hiperlactatemia persistente asociado a una delta-CO<sub>2</sub> >6 mmHg se asociaba con formas más severas de disfunción orgánica y peor pronóstico. <sup>(12)</sup>

En otro estudio prospectivo observacional publicado en el 2016, en el que se evaluaron a 76 pacientes en una unidad de cuidados intensivos durante 15 meses consecutivos, utilizando un sistema de imagen (Micro Scan) para evaluar la microcirculación en tiempo real en la cavidad bucal esto en base al consenso para la evaluación de la microcirculación <sup>(13)</sup> reportó que la elevación delta-CO<sub>2</sub> estaba relacionado de manera muy cercana a la disminución del flujo sanguíneo a nivel de las vénulas en las fases tempranas de la resucitación en el paciente con choque séptico dando como resultado que en estos pacientes existe una disfunción de la microcirculación. <sup>(14)</sup>

Los estudios pediátricos en cuanto a la determinación del delta-CO<sub>2</sub> fueron descritos inicialmente en pacientes pos operados de cirugías cardiacas. Se observó que en los pacientes adultos el delta-CO<sub>2</sub> se correlacionaba de manera inversamente proporcional con el gasto cardiaco además de reportar que niveles > 6 mmHg de delta-CO<sub>2</sub> se asociaban a mayor riesgo de síndrome de bajo gasto y peor pronóstico <sup>(15)</sup> ; Sin embargo nuevos estudios han propuesto que en pacientes pediátricos un delta-CO<sub>2</sub>>6 mmHg no era significativo de un peor pronóstico en el paciente pos operado de bypass

cardíaco <sup>(16)</sup>. Dando pauta a la necesidad de mayor información de su beneficio en el paciente pediátrico.

Por lo tanto, la utilización del delta-CO<sub>2</sub> en los pacientes pediátricos aún es insuficiente, siendo necesario realizar estudios de investigación acerca de la utilidad de este biomarcador en esta población.

Siendo justificado esto debido a que la mortalidad en el paciente con choque séptico es alta y a través de los años se han instaurado metas en la reanimación del paciente con el fin de disminuir su mortalidad por lo cual la medición del delta-CO<sub>2</sub> al ser de fácil realización puede ser un marcador útil para la evaluación de la adecuada reanimación en estado de choque; además de ser usado como predictor precoz de mortalidad en pacientes con choque circulatorio cuando el valor de delta-CO<sub>2</sub> al inicio es >6 mmHg ya que de acuerdo a diversos estudios los cuales han demostrado que un delta-CO<sub>2</sub> >6 mmHg en las primeras horas del choque circulatorio se correlaciona con un mal pronóstico y muestra la necesidad de una mayor intensidad de reanimación.

Sin embargo los estudios realizados se han enfocado en el manejo del choque circulatorio sin aún determinar su uso en pacientes con choque séptico ni aun así en paciente pediátrico; siendo prometedor que el uso del delta-CO<sub>2</sub> en fase iniciales de la reanimación del paciente con choque séptico puede reflejar la adecuada perfusión a nivel microcirculatorio, por lo cual son necesarios más estudios y en especial en la edad pediátrica para aportar mayor información acerca de la utilidad de este parámetro de fácil realización, bajo costo y accesible en las unidades de terapia intensiva pediátrica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo, longitudinal en la unidad de terapia intensiva pediátrica del centro médico nacional 20 de noviembre en pacientes a partir de los 28 días de vida hasta los 18 años del periodo comprendido entre septiembre del 2019 a marzo del 2020.

El cálculo de la muestra se realizó de acuerdo a la fórmula establecida conociendo la población a estudiar, con un resultado de 37 pacientes.

El cálculo se realizó por medio de la siguiente fórmula:

$$n = \frac{33 \times (0.5)^2 \times (1.96)^2}{(33 - 1) \times (0.05) + 0.52 + 1.962}$$

$$n = \frac{33 \times 0.25 \times 3.84}{32 \times 0.0025 + 0.25 + 3.84} = 32.34$$

$$n = \frac{32.34}{1.04} = 31.09$$

En base a los cálculos realizados el tamaño de muestra obtenido es de 31 pacientes para dar una significancia estadística de 0.05.

Para la selección de los participantes se utilizaron los siguientes:

Criterios de inclusión:

- 1.- Pacientes en edad pediátrica de 1 mes a 18 años que ingresaron a la Unidad de Terapia intensiva Pediátrica posterior a la aceptación del protocolo de investigación.
- 2.- Pacientes con diagnóstico de choque séptico a su ingreso o desarrollo de este durante su estancia en la unidad independientemente de patología de base.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes que fallecieron dentro de la primera hora de su ingreso a Terapia intensiva Pediátrica
- 2.- Pacientes que no fue factible el tomar muestra de sangre ya sea arterial o venosa.

El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa estadístico SPSS versión 21 y el programa Excel. La presentación de

los resultados se realizó con tablas y gráficos las cuales presentan la información a través del uso de estadística descriptiva.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos; se realizó análisis estadístico, usando pruebas de tendencia central.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS.

El estudio incluyó 37 pacientes que ingresaron en el periodo de octubre del 2019 a marzo del 2020, los cuales 23 fueron hombres y 14 fueron mujeres, el grupo etáreo más afectado fue de 4-7 años (más común 6 años), observándose mayor mortalidad en el mismo grupo ya que del total de la muestra 27 pacientes pertenecía a este grupo.

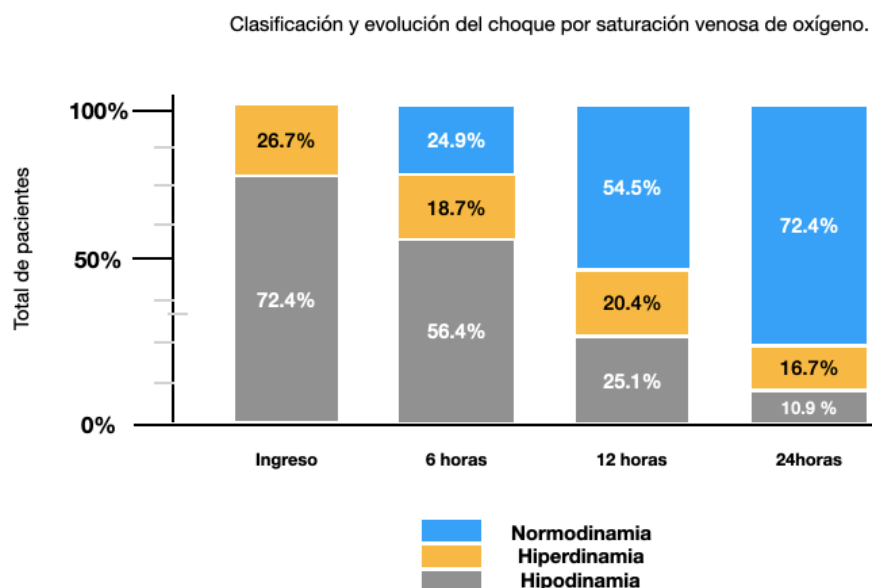
El tipo de choque más relacionado a mortalidad fue el choque séptico hipodinámico, se observó que la principal patología causal de choque séptico fue leucemia linfoblástica aguda en 63% de los casos, la segunda condición en que se presentó fue como complicación en los pacientes post-cirugía cardiaca en un 23% (con mayor frecuencia en post-operados de fístula sistémico pulmonar); se observó afectación en 10% en pacientes con complicaciones derivadas de cirugía abdominal y 4% en pacientes con tumoraciones intracraneales.

La mortalidad del estudio fue del 37.8% (14 de 37 pacientes estudiados).

Del total de pacientes que fallecieron el 100% presentó niveles  $> 6$  mmHg de delta- $\text{CO}_2$ . Se excluyó a 5 pacientes ya que 3 de ellos no contaban con los datos necesarios (gasometría venosa central) a las 12 horas y 2 de ellos se reportaron con fallecimiento antes de las primeras 12 horas posteriores a su ingreso.



A su llegada los pacientes fueron valorados de manera objetiva por medio de la medición de la saturación venosa central de oxígeno, clasificándose como: hipodinamia < 70%, normodinamia de 70-80% e hiperdinamia > 80% según la saturación venosa de oxígeno al ingreso. Se observa que la mayor parte de los casos se encontraban en situación clínica de hipodinamia (72.4%) y al paso del tiempo se observó variación en el comportamiento del choque y en la clasificación de este, considerándose esta modificación relacionada a la intervención terapéutica. **Gráfica 1.**



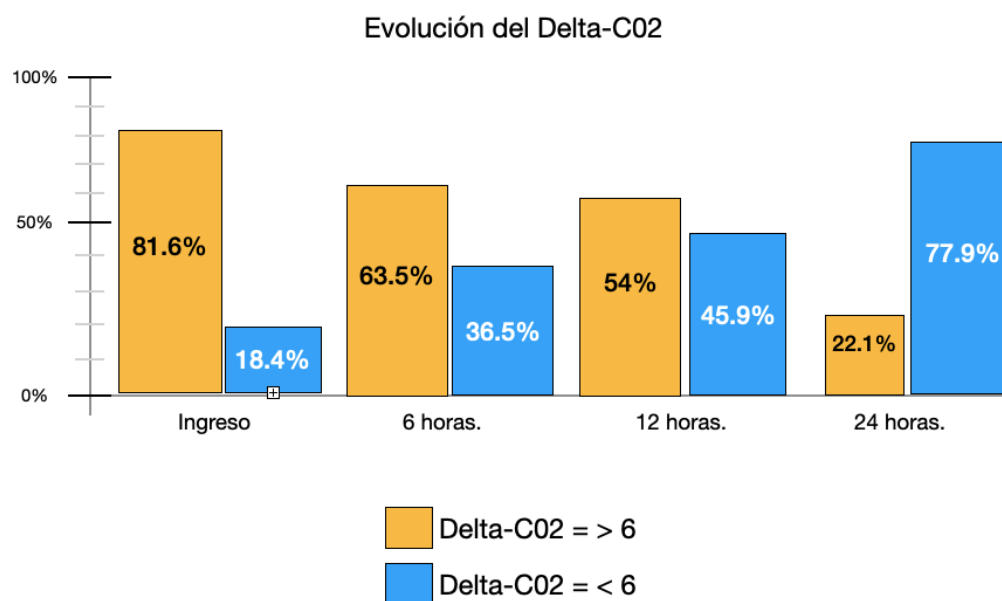
**Gráfica 1.** Clasificación y evolución del choque por saturación venosa de oxígeno.

El comportamiento del delta-CO<sub>2</sub> se observó de forma inicial con valores elevados (>6 mmHg) en el 81.6% de los pacientes; los niveles menores (<6mmHg) se observaron en 18.4% de la población estudiada.

La evolución observada hacia las 6 horas es de una disminución de pacientes portadores de niveles altos de delta-CO<sub>2</sub> en 36.5%. La tendencia se mantiene hacia las 12 horas de registro, en donde el 54% presenta niveles > 6 mmHg y 45.9% registra niveles < 6 mm Hg.

A las 24 horas de vigilancia, el comportamiento mantiene la misma tendencia de disminución en los niveles de delta-CO<sub>2</sub> con 77.9% (< 6 mmHg) y 22.1% en aquellos registros de mayor valor.

Los datos comentados se registran en la siguiente gráfica, en donde se puede apreciar de mejor manera la evolución de los pacientes que ingresan a la terapia intensiva y que son monitorizados en los distintos tiempos y con el establecimiento terapéutico necesario. **Gráfica 2.**



**Gráfica 2.** Evolución del Delta-Co<sub>2</sub>

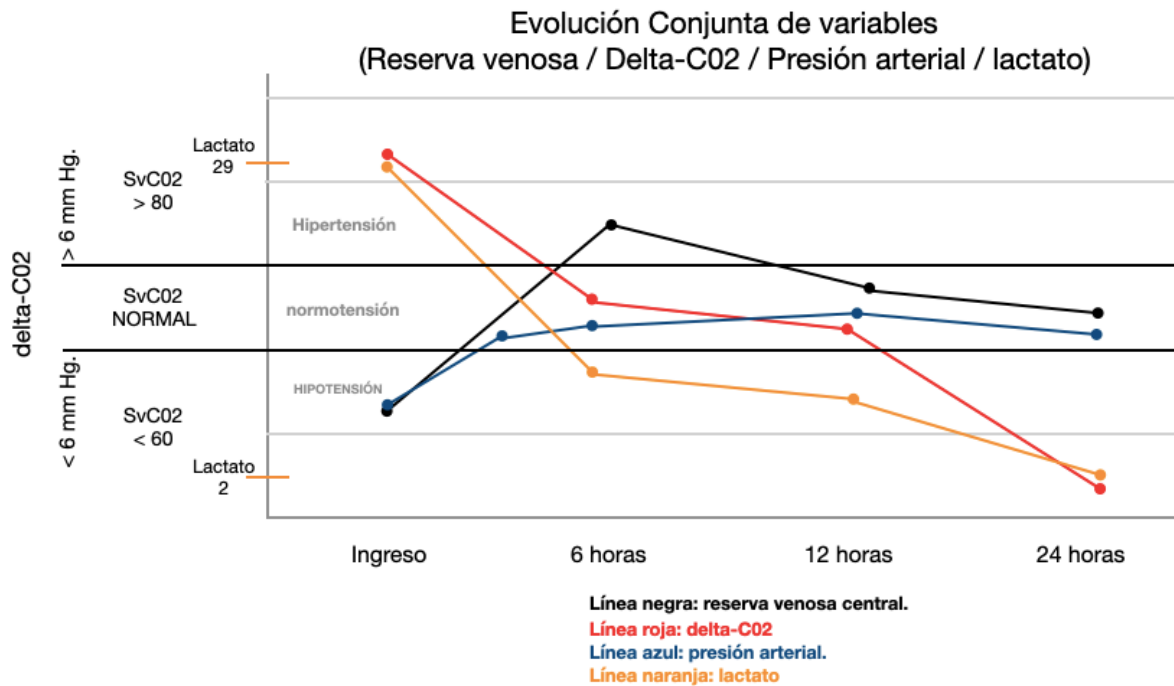
Se llevó a cabo un análisis comparativo de distintas variables hemodinámicas para determinar la potencialidad pronóstica de delta-CO<sub>2</sub>.

En cuanto a lo reportado con los niveles de lactato, del total de 37 pacientes que se ingresaron para el estudio, en todos se reportó lactato de ingreso por arriba de 2 mmol/l, con la cifra más alta en 1 paciente de 29 mmol/l, a medida que se implementó la terapéutica, se observó una disminución paulatina en los niveles de lactato hasta incluso normalizarse, observándose una concomitante normalización de los niveles de delta-CO<sub>2</sub> y la presión arterial, así como reserva venosa central de oxígeno.

En cuanto a la medición de la presión arterial se observa que al momento del ingreso hay una concordancia con la presencia de hipotensión y valores elevados de delta-CO<sub>2</sub> (>6mmHg), y entrando en el espectro de la clínica de hipodinamia.

El comportamiento de la presión arterial se mostró estable posterior al ingreso, observándose mantener adecuados valores en las valoraciones a las 12 y 24 horas del estudio, mostrándose correlación evolutiva con el resto de las variables analizadas.

**Gráfica 3.**

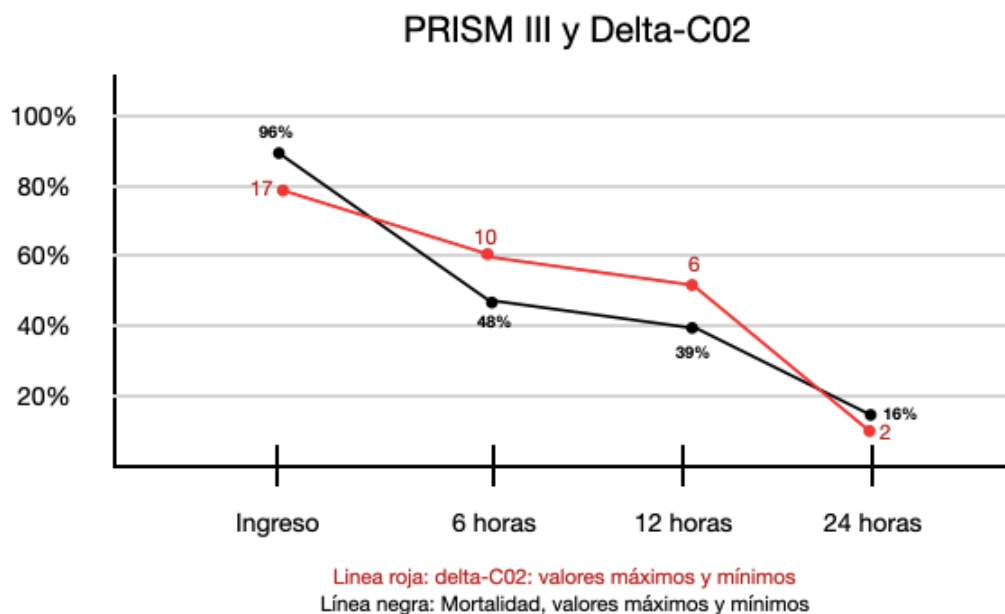


**Gráfica 3.** Evolución conjunta de variables. (Reserva venosa / Delta-CO<sub>2</sub> / Presión arterial/lactato).

La evaluación y comparación de riesgo de mortalidad en el estudio buscando valorar la efectividad del delta-CO<sub>2</sub> se realizó aplicando la escala de Índice Pediátrico Riesgo de Mortalidad (PRISM III) en todos los pacientes ingresados al estudio.

El análisis global de la muestra en su comportamiento referente al riesgo de mortalidad y los niveles de delta-CO<sub>2</sub> muestra que hay una marcada tendencia a coincidir en ambos parámetros, observándose que conforme avanza el tiempo de estancia de los pacientes en la unidad de terapia intensiva y conforme se llevan a cabo las intervenciones terapéuticas, coincide la disminución tanto del riesgo pronóstico de mortalidad como de los niveles de delta-CO<sub>2</sub>.

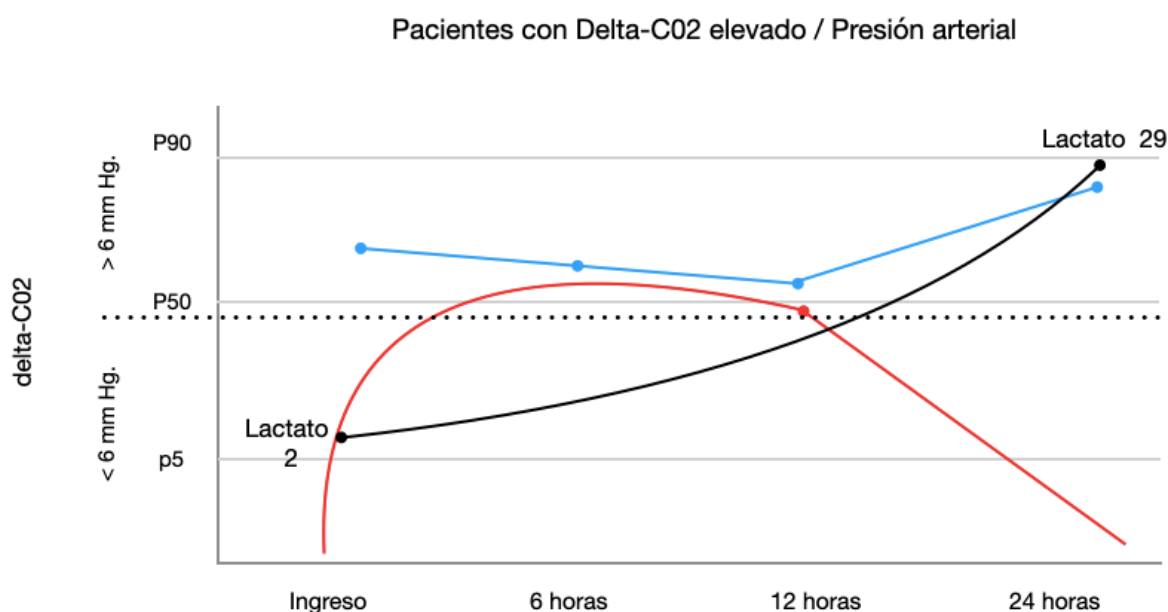
Lo cual puede considerarse como marcador de la efectividad terapéutica y fiabilidad pronóstica de mortalidad. **Gráfica 4.**



**Gráfica 4.** PRISM III y relación con el Delta-CO<sub>2</sub>

La valoración de las mediciones de la escala PRISM III y su correlación con las mediciones del delta-CO<sub>2</sub> muestran que el mayor porcentaje de riesgo de mortalidad fue observado al ingreso siendo hasta de 80% (14 pacientes) los cuales concordaban con el registro de niveles de Delta CO<sub>2</sub> mayor a 6 mmHg, los mismos mantuvieron un registro constante hasta el correspondiente de las 24 horas. Considerándose fiabilidad en su correlación como predictores de la mortalidad.

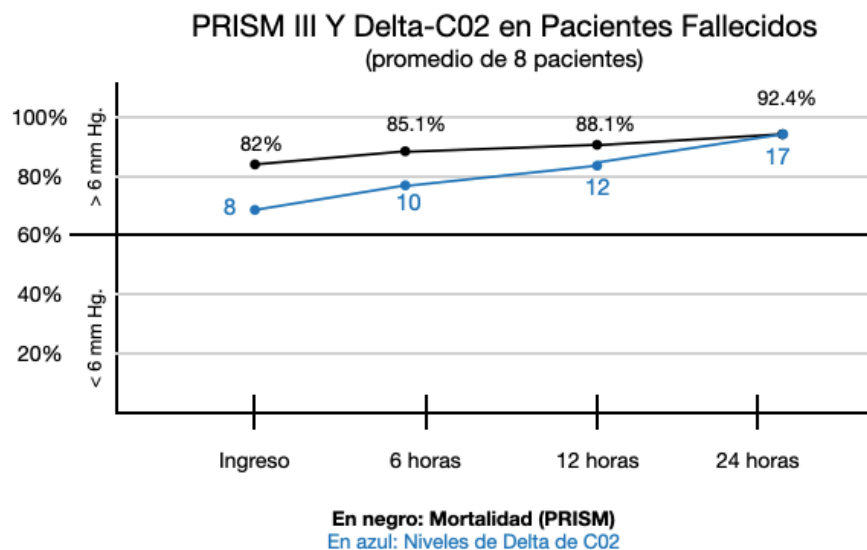
Se registró durante el estudio que durante la evolución del grupo de pacientes que fallecieron ( 8 casos) que presentaron durante su mala evolución un comportamiento de correlación en el comportamiento de delta-CO<sub>2</sub>, PRISM III y cifras de presión arterial, en donde se observó que el PRISM III de ingreso en promedio fue de 82%; a las 6 horas fue de 85.1%, a las 12 horas de: 88.1% y a las 24 horas de 92.4% . El PRISM III máximo en 1 paciente fue de 96% el cual tenía un delta-CO<sub>2</sub> de 17 mm Hg, con hipotensión desde su ingreso y sin mejoría de los niveles de lactato; 7 pacientes (87.5%), presentaron presiones arteriales medias por arriba de su percentil 50 a las 12 horas manejo en la unidad; sin embargo, con persistencia de niveles de delta-CO<sub>2</sub> > 6 mmHG; a las 24 horas estos pacientes presentaron hipotensión arterial, elevación de lactato e incremento del riesgo mortalidad (92.4%). **Gráfica 5.**



**Gráfica 5.** Relación elevación de Delta-CO<sub>2</sub> y presión arterial. línea azul: delta de CO<sub>2</sub>, línea roja: presión arterial. Línea negra: lactato. (Nivel mínimo 2 mmol/l, Nivel máximo 29 mmol/l).

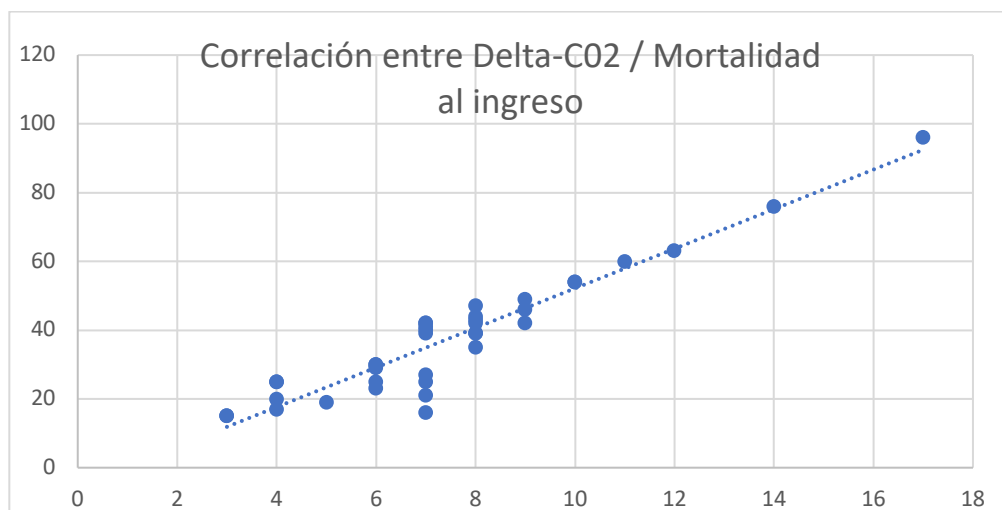
El comportamiento de la aplicación de la escala de PRISM III y su correlación con delta-CO<sub>2</sub> en este grupo, se puede observar en la siguiente gráfica en donde se ve como la persistencia de niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> a las 12 horas incrementa el riesgo mortalidad de manera drástica hasta más de 90% a las 24 horas.

**Gráfica 6.**



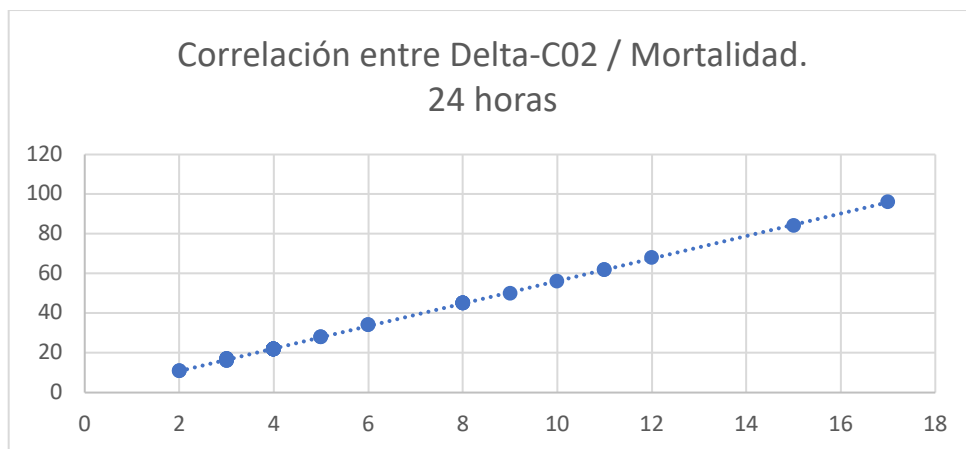
**Gráfica 6.** PRISM III y Delta-CO<sub>2</sub> en pacientes fallecidos.

Se llevo a cabo la medición de la relación estadística entre las variables continuas por medio del coeficiente de correlación de Pearson para observar si la asociación de los elementos es lineal, encontrándose que al ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos se reporta un índice de correlación de **0.94** (índice de determinación de **0.88** lo cual indica que existe una correlación directa entre los niveles de Delta-CO<sub>2</sub> y la mortalidad. **Gráfica 7**



**Gráfica 7.** Correlación entre Delta-CO2 y mortalidad al ingreso.

A las 24 de ingreso a la unidad se reporta un aumento en el índice de correlación (**0.99** con un índice de determinación de **0.999**) lo cual establece de manera directa nuevamente la relación lineal entre los niveles elevados de Delta-CO<sub>2</sub> y la mortalidad por la escala PRISM III en los pacientes con choque séptico. **Gráfica 8.**



**Gráfica 8.** Correlación entre Delta-CO2 / mortalidad a las 24 horas.

Se realizó a su vez el cálculo de riesgo relativo asociado a la mortalidad y la elevación de los niveles de Delta-CO<sub>2</sub> en los pacientes con choque séptico a las 24 horas, reportándose un Rr=1.07 lo cual confirma una asociación positiva entre el nivel del Delta-CO<sub>2</sub> por arriba de 6 e incremento en la mortalidad.



## DISCUSIÓN

El choque séptico continúa siendo una de las causas más frecuente de ingresos a las unidades de cuidados intensivos pediátricos a nivel mundial; y aún pese a las mejoras en cuanto a su identificación y manejo dirigido por metas; continúa presentando alto grado de mortalidad y la necesidad de implementar nuevas herramientas diagnósticas con el objetivo de mejorar el tratamiento y vigilancia de estos pacientes; principalmente en las primeras 24 horas de ingreso.

El objetivo del presente estudio fue determinar si los niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> se correlacionan con mayor mortalidad en los pacientes con choque séptico, lo cual ha sido ya reportado en la literatura en pacientes adultos, sin embargo; aún no determinado en la población pediátrica.

Se realizó este estudio, midiendo los niveles de delta-CO<sub>2</sub> en diferentes etapas dentro del manejo de los pacientes pediátricos con choque séptico, encontrándose una asociación positiva en cuanto a mortalidad y elevación persistente de los niveles de delta-CO<sub>2</sub> y la medición de distintas variables hemodinámicas a fin de determinar valor pronóstico de mortalidad y valorar como marcador de mejoría evolutiva a la terapéutica establecida

Se determinó que en la mayor parte de los pacientes que ingresan a nuestra unidad si existe una diferencia significativa entre el estado clínico de hipodinamia e hiperdinamia (72.4% vs 27.6% respectivamente), lo cual coincide con la literatura en cuanto a los pacientes pediátricos con choque; ya que de acuerdo a la misma; la tendencia inicial del choque séptico en el paciente pediátrico es presentar clínica de hipodinamia (disminución de la intensidad de los pulsos, extremidades frías, saturación venosa central disminuida) asociado además con hipotensión arterial y con niveles de delta-CO<sub>2</sub> por arriba de 6 mmHg lo que se ha descrito como alteraciones de la microcirculación asociada a datos de disfunción macro circulatoria <sup>(17)</sup>, habiendo encontrado correlación con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Un delta-CO<sub>2</sub> elevado (>6 mmHg) puede explicarse por un aumento de la pCO<sub>2</sub> venosa secundaria a disminución del gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular, un aumento en la amortiguación de iones hidrogeno por exceso de bicarbonato y a un aumento en la producción de CO<sub>2</sub>, que de acuerdo a la literatura reportada se encuentra generalmente en los pacientes con choque séptico y la mayor parte de ellos ingresan a la unidad de cuidados intensivos con niveles por arriba de 6 mmHg tal y como lo reporta Beest y cols. <sup>(18)</sup>

En nuestro estudio se observó que todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos presentaron niveles Delta-CO<sub>2</sub> por arriba de 6 y de acuerdo a la fisiopatología del choque séptico, durante esta fase el paciente ya se encuentra en un estado de alteración a nivel microcirculatorio y por lo tanto la

mortalidad aumenta a más del 80%; siendo en este momento conveniente implementar una mejor monitorización e intervenciones más eficaces en la etapa de resucitación inicial en pacientes en hospitalización fuera de las unidades de cuidados intensivos, donde en la mayor parte de los casos se observa el inicio del choque séptico y seguir de manera efectiva las metas de resucitación de acuerdo a las guías internacionales descritas por Rivers, <sup>(19)</sup> todo esto con la finalidad de disminuir la mortalidad antes de su ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica; conociendo que ya al ingreso a la unidad la persistencia de niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> se correlacionan con aumento de los niveles de lactato y disminución de la reserva venosa central, conocimiento ya corroborado en estudios de pacientes con choque séptico en pacientes adultos, <sup>(11)</sup> careciendo de información aún en la población pediátrica; sin embargo, en nuestros resultados se aclara que existe una evidente asociación entre la mortalidad y los niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> tal y como se describe en la literatura de pacientes adultos.

Es de vital importancia observar como en la mayor parte de los pacientes se presentó una mejoría sustancial posterior al inicio del manejo, como mejoría en cuanto a normalización de la saturación venosa central de oxígeno y una clara disminución del porcentaje de mortalidad basado en la escala PRISM III, que a su vez concuerda con la literatura mencionada previamente en la que hace énfasis en el manejo oportuno en la primera hora de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica.<sup>(19)</sup>

En cuanto a la mortalidad calculada por la escala PRISM III, se ha visto que esta tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para edades pediátricas siendo una de las más útiles para la valoración del paciente, <sup>(20)</sup> motivo por el que fue elegida con el objetivo de valorar la mortalidad de forma estándar y tener un referente para comparar el riesgo de mortalidad del delta-CO<sub>2</sub>. Se reporta por otros autores que los niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> por arriba de 6 mmHg aumentan la mortalidad hasta en 92% <sup>(21)</sup>, lo cual concuerda con nuestros resultados en donde se observó que pacientes con niveles persistentemente elevados de delta-CO<sub>2</sub> presentan aumento del riesgo de mortalidad a más de 80% incluso hasta 96% en 1 de nuestros pacientes, esto avalado por el uso de la escala PRISM III.

Bajo condiciones fisiológicas el delta-CO<sub>2</sub> usualmente no excede arriba de 6 mmHg, reflejando un adecuado flujo sanguíneo venoso y volumen cardiaco; sin embargo tal y como la literatura ya lo ha referido se ha observado que los pacientes con choque séptico pueden permanecer con datos de normalización macrohemodinámica <sup>(22)</sup> no siendo esto un parámetro totalmente adecuado para valorar la entrega de oxígeno a nivel mitocondrial; observándose en nuestro estudio que aunque algunos pacientes se mantenían con niveles de presión arterial dentro de percentiles normales para la edad, así como una reserva venosa normal, presentando, sin embargo, niveles de delta-CO<sub>2</sub> elevados, a las 12 horas presentaron nuevamente deterioro macrohemodinámico (hipotensión, caída de reserva venosa e incremento de lactato)

esto corrobora lo descrito en adultos por Rivers y cols., en donde se reporta que la macrohemodinamia no va en conjunto con la microhemodinamia y que estos pacientes con niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> de manera persistente tienen que ser monitorizados de una forma más acuciosa y la identificación temprana de alguna complicación para evitar su posterior deterioro.

En el estudio publicado por Mesquida y cols. en una población de pacientes con choque séptico temprano y con cifras de presión arterial normales, los aumentos en el delta-CO<sub>2</sub> se asociaron con alteraciones a nivel microcirculatorio, reflejando disoxia tisular y alteración de la microvasculatura. <sup>(17)</sup> lo cual también se ve reflejado en nuestro estudio y que concuerda con lo publicado en pacientes adultos y ahora en pacientes pediátricos, demostrando la asociación entre niveles elevados de delta-CO<sub>2</sub> y aumento de la mortalidad.

En cuanto a la disminución de los niveles de lactato, la totalidad de los pacientes ingresaron con niveles diagnósticos de choque (arriba de 2 mmol/l), con mejoría parcial en las primeras 6 horas de manejo y con normalización a las 12 y 24 horas; aquellos con persistencia en la elevación de los niveles de lactato también presentaron elevación continua de delta-CO<sub>2</sub>, lo cual nuevamente apoya el hecho de que el delta-CO<sub>2</sub> es un factor pronóstico de mortalidad y marcador evolutivo en estos pacientes, siendo ya estudiado de manera muy amplia el aclaramiento de lactato como determinante del pronóstico, manejo y mortalidad en el paciente con choque, esperando que este estudio abra las puertas para realizar un análisis entre el aclaramiento del lactato y su correlación con las cifras del delta-CO<sub>2</sub>.

## CONCLUSIONES

La diferencia de dióxido de carbono venosa a arterial (delta-CO<sub>2</sub>) se ha utilizado para reflejar el flujo global en el estado de choque; además estudios recientes encontraron que el delta-CO<sub>2</sub> estaba relacionado con la microcirculación sublingual en la perfusión en los estados de sepsis.

Es importante aclarar que existen varios factores influyentes que deben tenerse en cuenta al interpretar el delta-CO<sub>2</sub> en la práctica clínica y aunque en nuestro estudio, a pesar de presentar limitantes que abren las puertas para futuras investigaciones; se demostró que si se presenta aumento de la mortalidad en los pacientes con delta-CO<sub>2</sub> elevado, sin embargo es necesario tener en cuenta otros parámetros de perfusión tisular, por otra parte se requiere aún más evidencia para validar que al mejorar el gasto cardiaco se observa una disminución en los niveles de delta-CO<sub>2</sub> para poder traducir de mejoría de la microcirculación.

Sin embargo, para los objetivos de nuestro estudio, el delta-CO<sub>2</sub> se observó como factor pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico

Es importante mencionar que en la mayor parte de los casos los pacientes con choque séptico son pacientes hemato-oncológicos; lo que les da mayor susceptibilidad y por ende mayor mortalidad por su estado de inmunosupresión crónica por lo que su vigilancia y manejo precoz con esta herramienta (delta-CO<sub>2</sub>) incluso desde el área de hospitalización pudiera influir de manera positiva en su pronóstico y ya en la unidad de terapia intensiva pediátrica ser considerado en todos los pacientes con choque séptico para mejorar su manejo debido a que se ha demostrado que es una herramienta eficaz junto con la medición de los parámetros ya previamente utilizados de rutina (reserva venosa central, presión arterial, presión venosa central, lactato, etc.) para prevenir mayor deterioro hemodinámico a las 24 horas.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan ampliamente en la literatura, ratificando al delta-CO<sub>2</sub> como un marcador pronóstico de mortalidad y la necesidad de intensificar las medidas tanto de vigilancia como de terapéutica; por lo que los puntos más importantes a destacar en nuestro estudio son los siguientes:

- 1.- Los niveles de delta-CO<sub>2</sub> son factores pronósticos de mortalidad en el paciente pediátrico en choque séptico.
- 2.- La normalización de las alteraciones macro circulatorias no definen la mejoría a nivel microcirculatorio (en este caso definido como un delta-CO<sub>2</sub> mayor a 6 mmHg). Requiriendo mayor vigilancia o intensificación del manejo.
- 3.- Se requiere de un seguimiento de estos pacientes para determinar mortalidad a 60 días, así como incluir variables que puedan afectar directamente la mortalidad (uso previo de esteroide, diagnóstico de base, manejos previos, uso de fármacos

vasoactivos, patologías asociadas) ya que los resultados del presente estudio solo se basan en la determinación limitada de nivel de delta-CO<sub>2</sub> y otras variables hemodinámicas.

4.-El uso del delta-CO<sub>2</sub> como técnica de monitorización en el paciente críticamente enfermo con estado de choque séptico, muestra validez como marcador de la efectividad en el manejo, esto al ser comparado su comportamiento de forma conjunta con diversas variables hemodinámicas en los distintos tiempos de monitorización durante el estudio realizado.

Se espera con estos resultados el implemento de la medición de los niveles de delta-CO<sub>2</sub> a todos los pacientes que se encuentra en estado de choque séptico en la unidad de terapia intensiva pediátrica; como una posible herramienta más a las ya habitualmente usadas con la finalidad de mejorar el abordaje de pacientes críticamente enfermos y otorgar un arsenal más amplio para el manejo del estado de choque en la población pediátrica.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran que el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande, aunque si significativa para nuestra población.

Aunque no es limitante de nuestros resultados , nuestro estudio se considera como el primer paso para realizar un estudio protocolizado con distintas variables que serían necesarias de ser tomadas en cuenta; tales como tipo de diagnóstico, pacientes con antecedentes o riesgo de falla adrenal, uso de aminas vasoactivas (tipos, dosis que se utilizó, 1er o segundo evento de choque y manejo inicial en área de hospitalización); todos estos factores de vital importancia para el pronóstico y determinar la mortalidad; todo esto para determinar de una mejor manera si los niveles de delta-CO<sub>2</sub> que se mantenían elevados en los pacientes con mayor mortalidad pueden ser secundarios a disfunción microcirculatoria o efectos colaterales de soporte aminérgico, también considerar el efecto de enfrentarnos a pacientes con mayor riesgo de gravedad y mortalidad por factores agregados asociados a la comorbilidad, como puede ser insuficiencia adrenal aguda por uso crónico de esteroides entre otros, siendo estas situaciones motivo de mayor investigación y fundamento para el desarrollo de nuevos proyectos de investigación asociados a la monitorización del paciente en estado de choque.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States-an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889-97.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
3. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: Comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth [Internet].* 2017;119(4):626-36.
4. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
5. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: Growing concerns. *Crit Care.* 2008;12(2):3-4.
6. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI AD. Process Investigators. 2014;370(18):1683-93.
7. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6).
8. Ford H, Systems H, Re- CW. The New England Journal of Meidcine, early goal directed therapy for septic shock, 2001;345(19):1368-77.
9. Hernandez G, Peña H, Cornejo R, Rovegno M, Retamal J, Navarro JL, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: A multicenter observational study. *Crit Care.* 2009;13(3):1-6.
10. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock - a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia? *Crit Care.* 2011;15(4).
11. Diaztagle Fernández JJ, Rodríguez Murcia JC, Sprockel Díaz JJ. Venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Med Intensiva.* 2017;41(7):401-10.
12. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn 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.* 2015;41(5):796-805.
13. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: Report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):1-9.
14. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect

- microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2016;42(2):211-21.
15. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Alten JA. After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. 2018;18(3):228-33.
  16. Akamatsu T, Inata Y, Tachibana K, Hatachi T, Takeuchi M. Elevated Central Venous to Arterial CO<sub>2</sub> Difference Is Not Associated with Poor Clinical Outcomes after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):859-62.
  17. Mesquida J, Espinal C, Saludes P, Cortés E, Pérez-Madrigal A, Gruartmoner G. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference (PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>) reflects microcirculatory oxygenation alterations in early septic shock. *J Crit Care [Internet].* 2019;53:162-8.
  18. Van Beest PA, Van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, et al. No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care [Internet].* 2010;14(6).
  19. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):818-22.
  20. Ponce-Ponce De León AL, Romero-Gutiérrez G, Aldana CV, González-Bravo FE. Simplified PRISM III score and outcome in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Int.* 2005;47(1):80-3.
  21. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):1-11.
  22. Moore JPR, Dyson A, Singer M, Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: Why, when, and how. *Br J Anaesth [Internet].* 2015;115(3):366.