



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
PLAN ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

ÍNDICE MITOCONDRIAL COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES
CON COVID-19 EN LA TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA
LONDRES

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:
SARAH ELIZABETH GONZÁLEZ RÍOS

TUTOR DE TESIS:
FRANCISCO ALONSO DÍAZ AGUILAR
Titular del curso de Medicina Crítica del Hospital Ángeles Clínica Londres

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO
A 27 DE OCTUBRE 2021



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis docentes de esta gran institución de salud y de estudio, que día a día, hora a hora procuraron transmitirme el conocimiento. Especialmente, mi reconocimiento y agradecimiento al Dr. Francisco Alonso Díaz Aguilar titular del curso y asesor de tesis, así como al Dr. Jorge Alberto Flores Pasalagua como asesor de tesis del Hospital Ángeles Clínica Londres, que me apoyaron hasta concluir este proyecto.

A mis padres, hermanos, sobrinos, compañeros de la residencia por el constante trabajo en equipo y por el apoyo incondicional en los momentos más difíciles y complejos de esta hermosa profesión, así como el personal médico y de enfermería de la institución hospitalaria.

Pero sobre todo a mis pacientes y sus familiares que sin ellos no podría llevar acabo esta práctica y saber más de ellos de una manera humanizada.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	I
1. ÍNDICE GENERAL	1
2. RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS	2
3. RESUMEN	3
4. SUMMARY	5
5. INTRODUCCIÓN:	7
6. JUSTIFICACIÓN	30
7. PROPÓSITO DEL ESTUDIO	31
8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
9. OBJETIVOS	31
10. MATERIALES Y MÉTODOS	32
11. RESULTADOS	35
12. DISCUSIÓN	44
13. CONCLUSIONES	47
14. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS...	48
15 APÉNDICES	49
16. BIBLIOGRAFÍA	54

2. RELACIÓN DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1. Clasificación de CO-RADS y su interpretación tomográfica.

Tabla 2. Factores modificadores de las concentraciones de O₂ arterial y venoso.

Gráfica 1. Pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19, divididos en hombres y mujeres de acuerdo con su porcentaje.

Gráfica 2. Pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19, divididos en rango de edad de acuerdo con su porcentaje.

Gráfica 3. Distribución de la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la unidad de Terapia Intensiva por COVID-19.

Gráfica 4. Distribución de la población por comorbilidades en los pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19.

Gráfica 5. Distribución de los días de estancia intrahospitalaria en la Terapia Intensiva en el área COVID-19.

Gráfica 6. Distribución de CORADS en la población hospitalizada por COVID19 en la Terapia Intensiva.

Gráfica 7. Distribución de la población en estado de choque séptico con requerimiento de aminas y dispositivo avanzado de la vía aérea.

Tabla 3. Características basales de ingreso de los pacientes con COVID-19.

Tabla 4. Análisis bivariado de los pacientes con COVID-19

3. RESUMEN

El coronavirus causa una variedad de infecciones del tracto respiratorio que varían desde síndrome de dificultad respiratoria leve a severa. El covid-19 ha planteado desafíos frecuentes durante su curso que va desde el aislamiento, la detección y la prevención del virus hasta el desarrollo de una vacuna. Los hallazgos de laboratorio más consistentes con COVID-19 fueron linfocitopenia, proteína C reactiva elevada, velocidad de sedimentación globular, niveles altos de citocinas y quimiocinas los cuales se ven alterados de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

El diagnóstico de esta enfermedad consiste en el estudio epidemiológico, manifestaciones clínicas, complemento diagnóstico. Dentro del tratamiento con mejor evidencia es el implementar medidas para el correcto manejo del soporte respiratorio en pacientes con diagnóstico de COVID-19 como lo son mecanismo de entrega de oxígeno convencionales y valorar cambio de dispositivo según la respuesta clínica del paciente como puede ser ventilación mecánica no invasiva, invasiva, así como métodos poco convencionales como la oxigenación por membrana extracorpórea.

La infección por COVID-19 causa síndrome de distrés mitocondrial y la microcirculación es una entidad que puede aparecer en el curso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que se caracteriza por hipoxia tisular que persiste a pesar de la normalización de las variables de la macrocirculación, que puede generar una hipoxia citopática o citotóxica que no se corrige con la optimización del transporte de oxígeno y que se asocia a un defecto para la utilización de oxígeno y a una incapacidad para la producción de energía en la mitocondria que da lugar a la falla múltiple de órganos. El choque circulatorio ha sido central en la reanimación en los cuatro estados de choque, la integración de variables macrocirculatorias y microcirculatorias redefinen las estrategias de reanimación como es la medición del gasto cardiaco, depuración del lactato, medición de la saturación venosa central, diferencia venosa y arterial de la concentración de CO₂, contenido capilar de oxígeno venos y arterial y el índice mitocondrial.

Objetivos: Describir el valor del índice mitocondrial como marcador de mortalidad para los pacientes con choque séptico por COVID-19.

Material y métodos: estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis por COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Ángeles Clínica Londres en el periodo de marzo del 2021 a febrero del 2021. Se recopilando los datos de acuerdo con el instrumento de recolección. Realizándose una base de datos y se realizó análisis estadístico.

Resultados: En el periodo considerado 49 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión de ellos la demografía y factores de riesgo fueron 40 (81.6%) corresponde a hombres y 9 (18.4%) a mujeres. Con una mortalidad de 25 (51%). Los factores de riesgo más frecuentes se encuentran tabaquismo en 20 (40.8%), alcoholismo 15 (30.6%) e hipertensión arterial sistémica 12 (24.5%). Se realizaron dos grupos de pacientes COVID-19 que se hospitalizaron en la unidad de terapia intensiva, el primero de mortalidad con 25 pacientes y otro sin mortalidad de 24 pacientes, observando las siguientes significancias: SOFA con mortalidad de 20% (PE 10) y sin mortalidad 10 (PE 10) con $P= 0.004$, APACHE II 17% (PE 8) y sin mortalidad 8% (PE 5) con $P= 0.013$, PAO₂A con mortalidad 62 mmHg (PE 54) y sin mortalidad 71 mmHg (PE 65) con $P= 0.038$, Déficit de base arterial con mortalidad -0.100 (PE -2.58) y sin mortalidad 2.55 (PE -1.87) con $P=0.085$, HCO₃ con mortalidad 23 (PE 21) y sin mortalidad 26 (PE 23) con $P= 0.040$, Saturación arterial de oxígeno con mortalidad 93 (PE 88) y sin mortalidad 95 (PE 92) con $P=0.063$, PaO₂/FiO₂ con mortalidad 113 (PE 81) y sin mortalidad 155 (PE 107) con $P=0.040$ y HCO₃ con mortalidad 25 (PE 23) y sin mortalidad 28 (PE 25) con $P=0.078$.

Conclusiones: Nosotros concluimos que la mortalidad se incrementa cada vez más en tanto que el paciente cuente con más factores de riesgo para complicarse. En este sentido las escalas de APACHE II y SOFA siguen siendo las más acertadas para predecir la mortalidad. Los valores aislados de POA₂, HCO₃A y el PAO₂/FIO₂ demuestran que en esta patología el sistema que se ve afectado es el respiratorio no, llamando la atención que el lactato en nuestro estudio no fue representativo por lo tanto de primera instancia la mitocondria no es afectada en sus funciones respiratorias.

4. SUMMARY

The coronavirus causes a variety of respiratory tract infections ranging from mild to severe respiratory distress syndrome. Covid-19 has posed frequent challenges throughout its course ranging from virus isolation, detection, and prevention to vaccine development. The most consistent laboratory findings with COVID-19 were lymphocytopenia, elevated C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, high levels of cytokines and chemokines, which are altered according to the severity of the disease.

The diagnosis of this disease consists of an epidemiological study, clinical manifestations, and a diagnostic complement. Among the treatment with the best evidence is to implement measures for the correct management of respiratory support in patients with a diagnosis of COVID-19, such as conventional oxygen delivery mechanisms, and assess a change of device according to the clinical response of the patient, such as mechanical ventilation. non-invasive, invasive, as well as unconventional methods such as extracorporeal membrane oxygenation.

COVID-19 infection causes mitochondrial distress syndrome and microcirculation is an entity that can appear in the course of the systemic inflammatory response syndrome characterized by tissue hypoxia that persists despite the normalization of macrocirculation variables, which It can generate a cytopathic or cytotoxic hypoxia that is not corrected with the optimization of oxygen transport and that is associated with a defect in the use of oxygen and an inability to produce energy in the mitochondria that leads to multiple organ failure . Circulatory shock has been central to resuscitation in the four shock states, the integration of macrocirculatory and microcirculatory variables redefine resuscitation strategies such as the measurement of cardiac output, lactate clearance, measurement of central venous saturation, venous difference and arterial CO₂ concentration, capillary venous and arterial oxygen content and mitochondrial index.

Objectives: To describe the value of the mitochondrial index as a marker of mortality for patients with septic shock due to COVID-19.

Material and methods: observational, retrospective, cross-sectional and descriptive study. All the records of patients diagnosed with sepsis due to COVID-19 hospitalized in the adult intensive care unit of Hospital Ángeles Clínica Londres in the period from March 2021 to February 2021 were reviewed. The data was collected according to the instrument of harvest. Making a database and statistical analysis was performed.

Results: In the period considered, 49 files met the inclusion criteria for them: demography and risk factors were 40 (81.6%) corresponding to men and 9 (18.4%) to women. With a mortality of 25 (51%). The most frequent risk factors are smoking in 20 (40.8%), alcoholism in 15 (30.6%) and systemic hypertension in 12 (24.5%). Two groups of COVID-19 patients were hospitalized in the intensive care unit, the first with mortality with 25 patients and the other without mortality with 24 patients, observing the following significance: SOFA with mortality of 20% (PE 10) and no mortality 10 (PE 10) with $P = 0.004$, APACHE II 17% (PE 8) and no mortality 8% (PE 5) with $P = 0.013$, PAO₂A with mortality 62 mmHg (PE 54) and no mortality 71 mmHg (PE 65) with $P = 0.038$, Arterial base deficit with mortality -0.100 (PE -2.58) and without mortality 2.55 (PE -1.87) with $P = 0.085$, HCO₃ with mortality 23 (PE 21) and without mortality 26 (PE 23) with $P = 0.040$, arterial oxygen saturation with mortality 93 (PE 88) and without mortality 95 (PE 92) with $P = 0.063$, PaO₂ / FiO₂ with mortality 113 (PE 81) and without mortality 155 (PE 107) with $P = 0.040$ and HCO₃ with mortality 25 (PE 23) and without mortality 28 (PE 25) with $P = 0.078$.

Conclusions: We conclude that mortality increases more and more as the patient has more risk factors to complicate it. In this sense, the APACHE II and SOFA scales remain the most accurate for predicting mortality. The isolated POA₂, HCO₃A and PAO₂ / FIO₂ values show that in this pathology the system that is affected is the respiratory system, not the respiratory system, noting that lactate in our study was not representative, therefore, in the first instance, the mitochondria is not affected in their respiratory functions.

5. INTRODUCCIÓN:

Enfermedad por coronavirus 2019

El Coronavirus (CoV) se deriva de la palabra "corona"¹, causa una variedad de infecciones del tracto respiratorio humano que varían desde síndrome de dificultad respiratoria leve a severo. El síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV-2) y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una amenaza para la salud mundial². La epidemia de COVID-19 comenzó desde la ciudad de Wuhan de China hacia el final de diciembre de 2019 y desde entonces se extendió rápidamente seguida de una amplia diseminación viral en todo el mundo declarándola la Organización Mundial de la Salud (OMS)³ como pandemia el 1ro de abril del 2020.

El COVID-19 ha planteado desafíos frecuentes durante su curso que va desde el aislamiento, la detección y la prevención del virus hasta el desarrollo de una vacuna.

La persona infectada presenta características clínicas inespecíficas que requieren detección y confirmación virológica mediante técnicas moleculares. Los CoV-2 son virus de ARN monocatenario positivos con envoltura que tienen los genomas de ARN vírico más grandes, contiene cinco proteínas estructurales, la proteína de pico (S), la proteína de membrana (M), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) y la proteína hemaglutinina-esterasa (HE). La proteína S media una unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped y también entre las células infectadas y no infectadas adyacentes^{4,5}. Son los principales inductores de la neutralización de anticuerpos en la producción de vacunas. La proteína N forma complejos de ARN que ayudan en la transcripción y el ensamblaje del virus. La proteína M es la proteína estructural más abundante y también define la forma de la envoltura viral. La proteína E es la más pequeña de las principales proteínas estructurales, que se expresa en gran medida dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral. La proteína HE es responsable de la unión al receptor y la especificidad del huésped⁶.

La transmisión es de persona a persona se produce a través de rutas comunes como la transmisión directa, la transmisión por contacto y las transmisiones aéreas a través de aerosoles y durante procedimientos médicos. La tos, los estornudos, la inhalación de gotitas, el contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares son los modos comunes de propagación. La diseminación viral se produce a partir del tracto respiratorio, la saliva, las heces y la orina⁷, lo que resulta en otras fuentes de propagación del virus.

Demografía

Según numerosos estudios publicados, la mediana de edad fue de 56 años (rango 55-65 años) y los varones se vieron afectados predominantemente, la aparición de la enfermedad fue de 8 días (rango de 5 a 13 días), asociado a comorbilidades que incluyen tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular y / o enfermedad renal crónica. Según el análisis del Instituto Nacional de Salud en Italia⁸, la edad promedio de mortalidad de los pacientes que padecen COVID-19 fue de 81 años. En China, la tasa de letalidad aumentó con la edad y mostró una letalidad del 18% para los pacientes mayores de 80 años⁹. Este objetivo sorprendente para la población anciana se atribuye a trastornos crónicos subyacentes y una función inmunológica disminuida. La función inmunitaria disminuida se ha relacionado con el síndrome de tormenta de citocinas (citocinas inflamatorias circulantes elevadas) y el síndrome de hiperinflamación¹⁰. Estos síndromes son desencadenados por infecciones virales y también son predictores de muerte en pacientes con COVID-19. Los niños se ven menos afectados debido a anticuerpos más altos, menor exposición previa al virus y niveles relativamente bajos de citocinas inflamatorias en sus sistemas.

Signos y síntomas

Las características clínicas variaron desde una enfermedad leve hasta una enfermedad grave o mortal. Los síntomas más comunes de COVID-19 fueron inespecíficos e incluyeron principalmente fiebre, tos y mialgias. Otros síntomas menores fueron dolor de garganta, dolor de cabeza, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, ageusia y congestión conjuntival. El COVID-19 se clasificó clínicamente en

enfermedad leve a moderada (no neumonía y neumonía), enfermedad grave manifestándose con presencia de disnea, frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno inferior al 93%, relación PaO₂ / FiO₂ menor de 300 o infiltrados más del 50% del campo pulmonar dentro de las 24 a 48 horas, presentado insuficiencia respiratoria, choque séptico y disfunción o falla multiorgánica¹¹, siendo más frecuente en pacientes graves el antecedente de una enfermedad crónica subyacente.

Biomarcadores reguladores de la respuesta inflamatoria

Los hallazgos de laboratorio más consistentes con COVID-19 fueron linfocitopenia, proteína C reactiva elevada, velocidad de sedimentación globular, niveles altos de citocinas y quimiocinas en sangre como interleucina (IL) -7, IL-8, IL-9, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹² los cuales se ven alterados de acuerdo con la gravedad de la enfermedad.

La linfocitopenia se debe a la necrosis o apoptosis de los linfocitos¹³. La procalcitonina estaba comúnmente elevada y se asoció con coinfección en la mayoría de los casos.

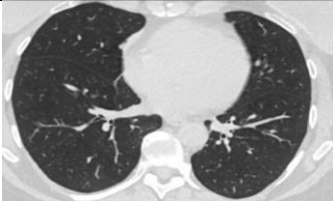
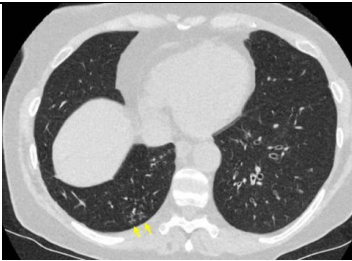
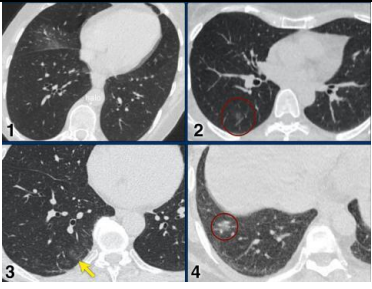
Diagnóstico

El diagnóstico de esta infección viral consiste en tres pilares: 1) El estudio epidemiológico. 2) Las manifestaciones clínicas. 3) El complemento diagnóstico. Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (PCR-RT). La PCR-RT es el estándar de oro para las infecciones virales similares¹⁴. El SARS-coV-2 presenta retos en el diagnóstico debido a su prolongado periodo de incubación (dos semanas), seguido de cinco días de eliminación viral antes de presentar síntomas, tiempo en el que el enfermo asintomático es una fuente de contagio.

Los estudios de imagen también constituyen un apoyo importante en el diagnóstico; hasta ahora los hallazgos tomográficos son los más ampliamente descritos. Los hallazgos tomográficos en pacientes con COVID-19 se han clasificado en: típicos, es decir, que hay opacidades múltiples en vidrio esmerilado

de distribución periférica y basal, engrosamiento vascular, patrón empedrado o adoquín desordenado (crazy paving); hallazgos atípicos, es decir, opacidades en vidrio despolido parahiliares, apicales y linfadenopatía y hallazgos muy atípicos, o en otras palabras, cavitaciones, calcificaciones, patrón nodular, árbol en gemación, masas y engrosamiento pleural¹⁵. Con base en ello, surgió la clasificación CO-RADS, la cual es un sistema de notificación estandarizado para pacientes con sospecha de infección por COVID-19; ésta asigna un nivel de sospecha para la enfermedad según los hallazgos encontrados en la imagen por tomografía. Éstos van desde muy bajo, CO-RADS 1, hasta muy alto, CO-RADS 5, y CO-RADS 6 que corresponde a pacientes con hallazgos típicos y PCR positivo¹⁶.

Hallazgos tomográficos por CO-RADS:

CLASIFICACIÓN CO-RADS EN PACIENTES CON SOSPECHA DE COVID-19			
CO-RADS	PROBABILIDAD	CARACTERISTICAS TOMOGRAFICAS	IMAGEN
1	No	Normal o anomalidades no relacionadas con el proceso infeccioso .	
2	Baja	Anormalidades compatibles con infección relacionada con COVID-19.	
3	Intermedia	No esta claro si es COVID-19	

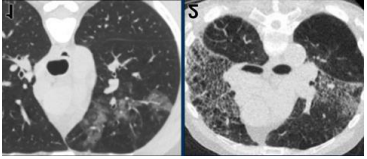
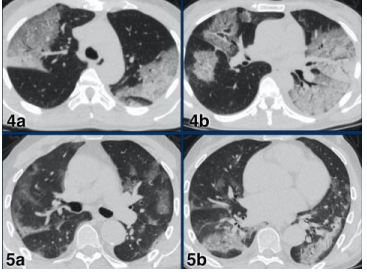
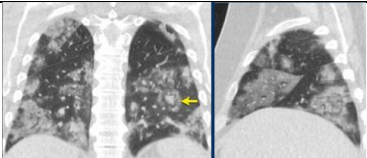
4	Alta	Anormalidades sospechosas de COVID-19	
5	Muy alta	Imágenes típicas de COVID-19	
6	Caso confirmado	PCR +	

Tabla 1. Clasificación CO-RADS y su interpretación tomográfica

Tratamiento

De manera inicial, se han utilizado distintos agentes antivirales, principalmente oseltamivir, ganciclovir y lopinavir/ ritonavir, además de otros inhibidores de neuraminidasa, análogos de nucleósidos, inhibidores de la síntesis de ADN, así como diversos antibióticos y antifúngicos empíricos, hidroxicloroquina/cloroquina e inmunoglobulina intravenosa sin existir hasta el momento una evidencia clara sobre el tratamiento efectivo para COVID-19.

El remdesivir (Veklury)¹⁷ es un análogo de adenosina que se incorpora a las cadenas de ARN viral nacientes y da como resultado la terminación prematura. Por esta razón, se considera como un medicamento antiviral contra una amplia gama de infecciones por virus de ARN como SARS/MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio)¹⁸. Los criterios para el uso de remdesivir son enfermedades pulmonares moderadas a severas y en pacientes críticos. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ACTT-1), realizado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, evaluó cuánto tiempo tardaron los sujetos en recuperarse del COVID-19 dentro de los 29 días posteriores

al tratamiento, observándose disminución de los días de estancia hospitalaria así como disminución de los síntomas, sin evidencias significativas en las tasas de recuperación o tasas de mortalidad en ambos grupos.

Inhibidores de proteasa: lopinavir-ritonavir Los medicamentos inhibidores de proteasa que actualmente se usan para el tratamiento del VIH se han vuelto una opción terapéutica en ensayos clínicos, ha demostrado eficacia *in vitro* con betacoronavirus, principalmente para el tratamiento de SARS y MERS^{17,18}, por lo que se ha considerado un potencial terapéutico contra SARS-CoV-2 causante de COVID-19. Una gran limitante de este medicamento son sus múltiples toxicidades e interacciones farmacológicas, por lo que debe usarse con precaución, sobre todo en pacientes de UCI en conjunción con uso de esteroides o falla hepática. Otro inhibidor de proteasa con mejor perfil de seguridad es Darunavir en combinación con Ritonavir o Cobicistat; sin embargo, éste no se ha recomendado, ya que se ha observado que las concentraciones *in vitro* para inhibir la replicación celular de SARS-CoV-2¹⁹ y otros coronavirus es extremadamente alta y no se alcanzaría dicha concentración con las dosis autorizadas.

Dentro de la fisiopatología del COVID-19 en pacientes críticamente enfermos se han descrito síndrome de liberación de citocinas con niveles elevados de IL-6, por lo que se han usado en algunos estudios clínicos inhibidores de IL-6, los cuales aparentemente tienen buenos resultados, sobre todo con el inhibidor del receptor de IL-6 como el Tocilizumab²⁰, este redujo significativamente la probabilidad de progresar a ventilación mecánica invasiva disminuyendo la mortalidad en un 33%. Sin embargo, no hubo evidencia de que Tocilizumab tuviera algún efecto sobre la posibilidad de un cese exitoso de la ventilación mecánica invasiva.

De igual manera, se ha descrito el uso de ivermectina para el tratamiento de esta enfermedad, sin contar hasta el momento con evidencia fuerte que justifique su recomendación.

Implementar medidas para el correcto manejo del soporte respiratorio en pacientes con diagnóstico de COVID-19 como lo son mecanismos de entrega de oxígeno convencionales que incluyen puntas nasales o mascarilla simple de 6-8

litros por minuto y mantener una saturación por oximetría de pulso de 90-94%. Valorar cambio de dispositivo según la respuesta clínica del paciente como puede ser ventilación mecánica no invasiva, puntas nasales de alto flujo o intubación orotraqueal, así como métodos poco convencionales como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Dentro de medicamentos utilizados se encuentra el uso de broncodilatadores, analgésicos y antibióticos en caso de infección sobreagregada.

Actualmente no existe un tratamiento efectivo frente a la enfermedad COVID-19. El ensayo clínico aleatorizado RECOVERY²¹ (Randomised Evaluation of COVid-19 theERapY) estudia una serie de posibles alternativas terapéuticas para pacientes hospitalizados con COVID-19, entre ellas la dexametasona, los pacientes en el estudio recibieron 6 mg de dexametasona (por vía oral o endovenosa) cada 24 horas durante 10 días. Se observó que, en global, la dexametasona redujo la tasa de mortalidad a 28 días en un 17% con un mayor beneficio entre aquellos pacientes que necesitaron ventilación mecánica. La dexametasona disminuyó la mortalidad hasta en un tercio en los pacientes con ventilación mecánica y hasta en un quinto en pacientes que recibieron únicamente oxigenoterapia. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en aquellos pacientes que no requirieron ningún tratamiento respiratorio de soporte.

El ADN mitocondrial circulante es un indicador de enfermedad grave y mortalidad de covid-19

Aunque los mecanismos subyacentes de la enfermedad grave por COVID-19 siguen sin estar claros, parece que se ve agravada por una respuesta inmune innata. Estas observaciones han llevado a varios procesos clínicos en curso, ensayos dirigidos a componentes de la respuesta inmune innata, como la señalización de citocinas inflamatorias y activación del complemento. Trabajos anteriores han establecido que la infección viral puede desencadenar necrosis celular, que a su vez inhibe replicación viral junto con la amplificación de las respuestas inmunes antivirales a través de patrones moleculares asociados a daño

(DAMP)²². Los DAMP en particular son potentes desencadenantes de respuestas innatas a través de su participación de receptores de reconocimiento de patrones, como los receptores tipo Toll 2 (TLR2), que impulsan la expresión de citocinas inflamatorias y presentación de antígenos virales^{22,23}.

Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación (SDMM)²⁴ es una entidad que puede aparecer en el curso del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), que se caracteriza por una hipoxia tisular que persiste a pesar de la normalización de las variables de la macrocirculación (gasto cardíaco, oxigenación arterial, valor del hematocrito, saturación de la hemoglobina, etc.). Una hipoxia citopática o citotóxica que no se corrige con la optimización del transporte de oxígeno y que se asocia a un defecto para la utilización de oxígeno y a una incapacidad para la producción de energía en la mitocondria asociada a un defecto adquirido para la utilización de oxígeno y producción de energía en la mitocondria y que da lugar a disfunción múltiple de órganos (DMO).

La respuesta sistémica a la agresión grave habitualmente se inicia con la detección DAMP, por parte de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de la inmunidad innata, a partir de ahí, se activa la cascada de las citocinas, TNF- α e interleucinas, aumentada la síntesis y la liberación de diversas especies reactivas de oxígeno y del óxido nítrico y metabolitos, con incremento del estrés oxidativo, bloqueo de la respiración mitocondrial y la fosforilización oxidativa con aparición de hipoxia citopática y disfunción multiorgánica. Se ha informado que las mitocondrias activan el complemento, la activación del complemento se ha implicado en la patogenia del daño orgánico relacionado con COVID-19, incluida la lesión pulmonar aguda y daño tisular.

Existen múltiples biomarcadores clínicamente establecidos, como deshidrogenasa láctica (LDH), ferritina, proteína C reactiva (PCR) y dímero D, se evalúan actualmente para determinar el deterioro clínico de los pacientes a partir de un diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, como productos de la expresión génica en respuesta a estímulos agudos y crónicos, tienden a ser en gran parte marcadores inespecíficos, con la excepción de LDH, un marcador de muerte celular. A pesar de

eso, la LDH también puede ser liberada por células en apoptosis, una forma predominantemente antiinflamatoria de muerte celular. La ferritina es producida principalmente por el hígado y sirve como reactante de fase aguda. Similar, el dímero D es una prueba inespecífica y nos proporciona una visión mínima de la fisiopatología subyacente de la enfermedad o eventos que ocurren a nivel celular²⁵.

ANTECEDENTES:

El choque séptico²⁶ es un estado anormal grave del organismo en el cual existe hipotensión prolongada por cierto período, generalmente dos horas o más, causada por una disminución de la perfusión tisular y el suministro de oxígeno como consecuencia de una infección, generando una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección. A pesar de los avances en la terapia con antibióticos y los cuidados intensivos el manejo de la sepsis, la falla multiorgánica con morbilidad y la mortalidad sigue siendo alta. Esto es claramente demostrado con la actual pandemia de Covid-19 donde la infección por SARS-CoV-2, se ha asociado a un aumento en la morbilidad y la mortalidad secundario al choque séptico, la cual afecta a personas de todas las naciones, etnias, sexo y edad.

La prevalencia del choque séptico en pacientes adultos con COVID-19 es muy variable (del 1 al 35%)²⁷, dependiendo la gravedad de la enfermedad y la presencia de falla orgánica múltiple.

En pacientes hospitalizados, la incidencia es mayor y teniendo mayor prevalencia la unidad de terapia intensiva (UTI) en un 20-35%²⁸. Las características bioquímicas del choque séptico asociado a Covid-19 está determinada por proceso inflamatorio y la tormenta de citoquinas; las cuales pueden originar hipoxia persistente, acidosis, hipercoagulabilidad y alteraciones aeróbicas, generando insuficiencia respiratoria, hepática, cardíaca, arritmias, encefalopatía, isquemia mesentérica, trombosis, falla orgánica múltiple y muerte²⁹. Los estudios de

autopsias han confirmado estado hiperinflamatorio con fibrosis de órganos particularmente en células con alto metabolismo y volumen mitocondrial como neumocitos, cardiomiocitos, células endoteliales, hepatocitos, células renales y neuronas.

La hipoxia tisular persistente trae como consecuencia aumento en el proceso inflamatorio, asociándose a una mortalidad alta en pacientes con edad avanzada o factores predisponentes (diabetes, hipertensión, fumadores y obesidad), presentando un inicio rápido de la sintomatología, deterioro rápido de las funciones vitales y falla orgánica múltiple.

En pacientes con COVID-19, el choque séptico y la mortalidad relacionadas con el ciclo de vida del virus se deben a una disminución en la función mitocondrial y las funciones de la cadena respiratoria³⁰.

La mitocondria es un orgánulo vital presente en todas las células excepto eritrocitos maduros, con funciones celulares clave que involucran fosforilación oxidativa, síntesis de ATP, regulación de los niveles de calcio intracelular, termorregulación, regulación de radicales libres, metabolismo de los lípidos, metabolismo del hierro, autofagia, apoptosis, y regulación de ciertas hormonas como el cortisol, estrógeno y triyodotironina³¹.

Las mitocondrias pueden ser especialmente susceptibles e incapaces de mantener sus funciones en presencia de estados hipermetabólicos asociados con la sepsis, estas se asocian con la inflamación crónica y disminución de inmunidad innata. A medida que las personas envejecen, sus células acumulan errores de replicación y mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt)³².

Las mitocondrias son la principal fuente energética celular, reguladores clave de la muerte celular y principal fuente de especies reactivas de oxígeno. Varios mecanismos contribuyen al desarrollo de disfunción mitocondrial durante el choque séptico: el bloqueo en la entrada de piruvato al ciclo de Krebs, el consumo de sustratos de la fosforilación oxidativa por parte de otros complejos enzimáticos, la

inhibición enzimática y el daño de membrana secundarios a estrés oxidativo, y la disminución en el contenido mitocondrial celular^{31,32}.

El choque séptico consiste en una fase hiperinflamatoria aguda caracterizada por un aumento de la glucólisis aeróbica, esta fase ocurre cuando los tejidos del huésped reaccionan, con el objetivo de aumentar la producción de energía, activando las células inmunes innatas para aumentar la destrucción de patógenos y controlar la propagación de la infección^{26,33}. La fase hipoinflamatoria tardía, se caracteriza por aumento de la oxidación de ácidos grasos en las células inmunes. Un análisis reciente de la expresión diferencial de genes en las líneas de células pulmonares infectadas con COVID-19 demuestran una regulación positiva de genes implicados en citocinas mitocondriales e inflamatorias, los hallazgos proporcionan evidencia de que la alteración mitocondrial obstaculiza una respuesta inmunitaria eficaz, aumenta la inflamación y gravedad del choque séptico relacionado con COVID-19³³.

El choque séptico es una disfunción multiorgánica potencialmente mortal que resulta de las respuestas desreguladas del huésped a la inflamación, muchos estudios han indicado una alta mortalidad en pacientes con este tipo de disfunción en comparación con lo que presentaron sepsis. Siendo el pulmón el órgano diana más vulnerables en este proceso infeccioso, que puede convertirse rápidamente en lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)³⁴.

Las mitocondrias son componentes celulares indispensables, no solo proporcionan aproximadamente el 90% de la energía para la vida orgánica, también regulan la apoptosis, la producción de especies reactantes de oxígeno (ROS)³⁵, oxidación-reducción celular (redox) y señal redes de transducción. La disfunción mitocondrial es una de las principales causas de lesión pulmonar aguda y podría ser un objetivo importante para su tratamiento, ya que una baja concentración de gas hidrógeno podría ejercer un efecto antioxidante terapéutico al reducir selectivamente radicales hidroxilos. La falla orgánica múltiple inducida por choque séptico es la principal causa de mortalidad y morbilidad en personas críticamente enfermas.

En pacientes con choque séptico, encontramos una asociación entre la sobreproducción de óxido nítrico, el agotamiento de antioxidantes, disfunción mitocondrial y disminución de las concentraciones de ATP que se relacionan con la insuficiencia orgánica y el resultado final³⁶.

Microcirculación

El choque séptico suele caracterizarse por un deterioro hemodinámico, clásicamente definido por una disminución del tono vascular con cierto grado de hipovolemia, que conduce a insuficiencia circulatoria³⁷. En las directrices internacionales actuales sobre sepsis, el manejo hemodinámico gira en torno a apoyar la circulación cuyo objetivo es corregir los marcadores globales de oxigenación tisular como lo son lactato y saturación de oxígeno venoso central (ScvO₂)³⁸, a través de la optimización del suministro de oxígeno.

El lactato ha sido propuesto como un marcador clínico del metabolismo anaeróbico y la ScvO₂^{37,38} como un marcador del transporte de oxígeno y el desequilibrio del consumo de oxígeno; sin embargo, estos parámetros permiten una evaluación del bienestar tisular o la adecuación de la perfusión desde una perspectiva global, y pueden tener una utilidad limitada en enfermedades, como la sepsis, donde se ha demostrado una importante heterogeneidad en la perfusión tisular.

Los signos de hipoperfusión tisular pueden persistir incluso cuando estos parámetros de flujo global parecen estar corregidos. De hecho, la evidencia disponible sugiere fuertemente que el principal motor de la sepsis es la disfunción microcirculatoria³⁹.

Estas alteraciones microcirculatorias pueden producir hipoxia tisular, como resultado de un desequilibrio entre el suministro de oxígeno y la demanda a nivel celular, lo que lleva al desarrollo de disfunción celular y orgánica potencialmente. Si bien hasta hace poco la microcirculación ha sido una "caja negra"⁴⁰ por limitaciones tecnológicas, el desarrollo de técnicas de evaluación de la microcirculación ha permitido el estudio directo de este fenómeno, considerándose la microcirculación

como el principal responsable de asegurar el bienestar de los tejidos. Su principal objetivo es transportar oxígeno y nutrientes a las células de los tejidos y así preservar la función de los órganos.

La microcirculación consiste en una red compleja de pequeños vasos sanguíneos (<100 μ m de diámetro) los cuales son⁴¹: arteriolas, responsables de mantener el tono vascular y responden a estímulos extrínsecos e intrínsecos para modular el tono arteriolar local para satisfacer las demandas metabólicas locales, capilares, actúan como el lugar principal de intercambio para suministrar oxígeno y recibir productos de desecho de células metabólicas. Estos capilares convergen en las vénulas, donde tienen lugar las interacciones de los leucocitos y los cambios en la permeabilidad vascular. Además, la microcirculación es un sistema complejo que también involucra a diferentes tipos de células con diferentes funciones, como las células endoteliales dentro de los microvasos, células del músculo liso (principalmente en arteriolas), glóbulos rojos, leucocitos y los componentes del plasma en la sangre. Todos estos elementos interactúan entre ellos y son regulados por diferentes mecanismos complejos que controlan la perfusión microcirculatoria.

Estudios clínicos y experimentales reportan alteraciones microcirculatorias en el choque séptico⁴², en ellos se observó una disminución en la densidad capilar que determina un aumento en la distancia de difusión del oxígeno a los tejidos, describiendo una heterogeneidad de la perfusión. Estos trastornos implican la consecuente presencia de capilares pocos perfundidos en las proximidades de estos, estas áreas funcionalmente vulnerables pueden volverse hipóxicas, dando como resultado un déficit de extracción de oxígeno. Este fenómeno se ha denominado "derivación microcirculatoria" y desempeña un papel importante en la fisiopatología del choque séptico y la falla multiorgánica⁴³.

Según la evidencia actual, la evaluación de la microcirculación a pie de cama puede complementar nuestro enfoque actual en el tratamiento de pacientes sépticos.

Monitorización de la microcirculación en el choque séptico.

La evaluación de la microcirculación en pacientes críticamente enfermos presenta ciertas dificultades metodológicas y técnicas que hay que tener en cuenta.

Es fundamental seleccionar lechos de tejido que sean fácilmente accesibles para evaluar y, lo que es más importante, suficientemente representativos de la microcirculación central, ya que cualquier técnica de monitorización de la microcirculación puede simplemente evaluar el lecho de tejido donde se aplica⁴⁴.

Las técnicas actuales que permiten monitorear la microcirculación pueden clasificarse en:

Métodos directos: evaluación de la perfusión microvascular. Exploración clínica, para reflejar una alteración del estado hemodinámico que puede provocar un estado de choque. Esta evaluación de perfusión periférica no invasiva incluye signos clínicos como el tiempo de llenado capilar, la puntuación moteada y puntuaciones relacionadas con la temperatura corporal (como el gradiente de temperatura del centro del dedo del pie).⁴⁵ Estos signos son fáciles de evaluar al lado de la cama y han demostrado ser relacionados con la gravedad de la disfunción orgánica y el resultado, independientemente de la hemodinámica sistémica.

Sin embargo, estos métodos presentan algunas limitaciones importantes que deben tenerse en cuenta: primero, son difíciles de cuantificar, lo que limita su aplicación para el manejo del choque y para la titulación de la terapia; segundo, estos métodos clínicos se centran particularmente en la evaluación de la piel (un lecho circulatorio con mecanismos de regulación independientes), probablemente no un lecho tisular óptimo para evaluar la microcirculación central^{45,46}.

El otro método es a través de la adquisición de imágenes microcirculatorias usando videomicroscopios portátiles con fotografía de lecho vascular sublingual, sin embargo presenta algunos problemas prácticos que pueden convertirse en limitaciones importantes de la técnica si no se abordan correctamente. La videomicroscopía sublingual óptima solo es factible en pacientes cooperadores o sedados⁴⁷. Además, dada la variabilidad intrínseca de la microcirculación, se

recomienda registrar al menos tres sitios, y hasta cinco sitios posibles siempre que sea posible, en cada evaluación puntual de tiempo. Como la superficie investigada suele ser el área sublingual, las secreciones o los coágulos de sangre pueden actuar como artefactos de contenido y afectar la calidad de la imagen, y deben eliminarse antes de la grabación de imágenes.

Métodos indirectos: evaluación de la oxigenación tisular a través de los parámetros gasométricos con la cuantificación de la diferencia arteriovenosa, producción de CO₂ tisular, medición de lactato e índice mitocondrial⁴⁸. Suponiendo que el CO₂ arterial es constante (condiciones respiratorias estables), el CO₂ tisular refleja el equilibrio entre la producción local de CO₂ (que depende del metabolismo basal) y el flujo sanguíneo al tejido (fenómeno de eliminación de CO₂)⁴⁹. Siempre que el CO₂ arterial influya en el CO₂ tisular, normalmente se calcula el gradiente entre los dos y se expresa, así como la brecha de PCO₂. Se considera que este parámetro refleja la adecuación del flujo sanguíneo al tejido y se ha propuesto como un marcador de hipoperfusión y un punto final adicional para la reanimación.

Además, en pacientes sépticos, un aumento de la brecha de pCO₂ mostró una fuerte correlación pronóstica con el resultado, incluso cuando los parámetros hemodinámicos globales ya estaban corregidos⁵⁰. En consecuencia, podría proporcionar un indicador del equilibrio entre el suministro local de oxígeno (dependiente de la microcirculación) y la demanda (dependiente de la respiración mitocondrial). Aunque parece ser un indicador sensible de la perfusión de órganos, los valores estáticos de PCO₂ presentan una respuesta variable entre órganos y diferentes estados de choque, así como diferencias según el momento de la evolución de la sepsis y el uso de terapias de apoyo concomitantes (es decir, reanimación con líquidos)⁵¹. Sin embargo, dada la naturaleza heterogénea de las alteraciones microcirculatorias en la sepsis, El aumento del flujo sanguíneo de órganos globales podría no ser igual a reclutar la microcirculación, asociándose a mayor mortalidad si se presentan estos mecanismos de hipoperfusión.

Choque y reanimación

El choque se define como una condición por la cual la circulación es incapaz de suministrar un flujo sanguíneo adecuado a satisfacer las demandas metabólicas de las células parenquimatosas necesario para apoyar la función de los órganos y cuando las células se produce una disfunción del metabolismo⁵².

El choque circulatorio ha sido central en las ideas que gobiernan la reanimación en los cuatro estados de choque que son cardiogénico, obstructivo, distributivo e hipovolémico⁵³.

Con la integración de variables microcirculatorias podemos redefinir nuestras estrategias de reanimación, especialmente si consideramos que la respuesta microcirculatoria podría no ser igual a la macrocirculatoria. Además del efecto de manipular la presión y el flujo global, algunas otras intervenciones pueden tener un impacto positivo en la perfusión microcirculatoria. Sin embargo, cómo se logra el objetivo en reanimación, es diferente en los tres compartimentos (es decir, macro, micro y celular)⁵⁴.

En la macrocirculación, la reanimación se dirige principalmente al gasto cardíaco, presión de perfusión logrado por la precarga, contractilidad cardíaca y manipulación del tono vascular todo con el objetivo de lograr cantidades adecuadas de suministro de oxígeno⁵⁵. De lo contrario en la microcirculación es importante la depuración de lactato, la medición de la saturación venosa central, la diferencia venosa y arterial de la concentración de CO₂, contenido capilar de oxígeno venoso y arterial y el índice mitocondrial.

Las metas iniciales de la reanimación son el manejo de líquidos, vasopresores, iotrópicos si se detecta disfunción cardíaca. En pacientes con estado de choque debe iniciarse de forma oportuna y eficiente, con el fin de mantener un adecuado balance entre el aporte, transporte y consumo de oxígeno⁵⁶. La reanimación debe ser encaminada en tratar de identificar y disminuir el consumo de oxígeno. A partir del estudio de Rivers⁵⁷ se propone como protocolo aplicar la terapia temprana dirigida a metas en las primeras 6 horas. Durante la reanimación se deben

de alcanzar aporte de oxígeno adecuado (DO₂), condicionado por un gasto cardíaco normal, presión arterial de oxígeno suficiente y adecuada concentración de hemoglobina, todo esto con el fin de mejorar la presión de perfusión microvascular.

Las metas iniciales son mantener una presión arterial media de 65 a 84 mmHg con presión arterial sistólica no menor de 90 mmHg, un índice cardíaco de 3 l/min/m², con presión venosa central de 8-12 mmHg y presión capilar pulmonar de 12-15 mmHg. Por exámenes de laboratorio, hematocrito mayor de 30%, niveles séricos de lactato menores de 2 mg y saturación venosa de oxígeno mayor de 70%^{56,57}.

Existen diversas técnicas para monitorizar el transporte, extracción y consumo de oxígeno, las más empleadas se fundamentan en la función cardíaca y técnicas que evalúan la perfusión.

El retardo en el inicio de la reanimación se correlaciona con el incremento de complicaciones: edema, acidosis, disfunción endotelial, activación de cascada inflamatoria, coagulopatía por consumo, hipoxia, muerte celular y disfunción orgánica múltiple⁵⁸.

Contenido capilar.

El paciente en estado crítico debe ser evaluado hemodinámicamente de manera rigurosa, la modificación del metabolismo en respuesta al estrés celular genera cambios en la cinética y el consumo de oxígeno tisular.

Para efectuar una evaluación concreta del estado hemodinámico y metabólico, puede echarse mano de diversas estimaciones mediante cálculos a partir de las gasometrías arteriales y venosas. Dichas estimaciones son reflejo de la concentración de oxígeno a nivel arterial y venoso, las diferencias arteriovenosas y el índice de extracción de oxígeno⁵⁹.

El contenido de oxígeno que llega a nivel tisular depende de la concentración de este en la sangre arterial. Su transporte en sangre se lleva a cabo de dos maneras (mismas que sumadas representan el contenido total de oxígeno arterial):

1. **Disuelto en el plasma en solución simple**, 3 mL de oxígeno por 1 L de plasma, el cual ejerce la presión parcial de oxígeno (PaO_2) = 0.3%^{60,61}.

2. **Asociado a hemoglobina (Hb)**, 1 g de Hb con saturación de 100% puede transportar 1.34 mL de oxígeno, por lo que la gran mayoría de oxígeno se transporta unido a Hb. De esta manera, 97% del oxígeno se transporta unido a la Hb (SaO_2 , saturación de oxígeno) mediante una unión laxa y reversible con la porción heme de la proteína, mientras que el restante 3% se encuentra disuelto en el plasma^{60,61}.

Durante la ventilación, la PO_2 se eleva y el oxígeno se une con mayor afinidad a la Hb (95 mmHg, con saturación promedio de 97%), por el contrario, a nivel capilar la PO_2 disminuye y el oxígeno se disocia de la Hb liberándose hacia los tejidos (PO_2 de 40 mmHg y saturación de 75%), esto representa la saturación porcentual de hemoglobina⁶².

Para estimar el contenido arterial (CaO_2) y el contenido venoso de oxígeno (CvO_2), se toma en cuenta el oxígeno unido a la Hb (1g Hb = 1.34 mL de oxígeno), mientras que el oxígeno disuelto en plasma se encuentra en relación directa con la presión parcial, en la que por cada mmHg de presión parcial se disuelven 0.0031 mL de oxígeno⁶³.

El valor normal de contenido arterial de oxígeno es de 18-21 mL/d y el valor normal de contenido venoso de oxígeno es 12-15 mL/dL, lo cual refleja la cantidad de oxígeno que retorna al corazón⁶⁴.

Fórmula para cálculo de contenido arterial de oxígeno:

$$CaO_2 \text{ (mL/dL)} = [Hb \text{ (g/dL)} \times 1.34 \times SaO_2] + [PaO_2 \text{ (mmHg)} \times 0.0031]$$

Fórmula para cálculo de contenido venoso de oxígeno:

$$CvO_2 \text{ (mL/dL)} = [Hb \text{ (g/dL)} \times 1.34 \times SvO_2] + [PvO_2 \text{ (mmHg)} \times 0.0031]$$

Tabla de factores que modifican las concentraciones de contenido arterial y venoso de oxígeno⁶⁵:

FACTORES MODIFICADORES DE LAS CONCENTRACIONES DE O2 ARTERIAL Y VENOSO	
ALTERACIONES EN EL CaO2	ALTERACIONES EN EL CvO2
DISMINUCIÓN DE HEMOGLOBINA: <ul style="list-style-type: none"> • Sagrado • Parasitosis • Desnutrición • Hemólisis • Falta de producción de eritrocitos 	BAJO GASTO CARDIACO: <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la precarga • Disminución de la contractilidad • Disminución o incremento de la postcarga
DISMINUCIÓN DE LA SATURACIÓN DE OXIGENO <ul style="list-style-type: none"> • Problemas de ventilación • Problemas de difusión 	ESTADO DE CHOQUE: <ul style="list-style-type: none"> • Hipovolémico • Cardiogénico • Distributivo

Tabla 2. Factores modificadores de las concentraciones de O2 arterial y venoso.

Diferencia arterio-venosa de oxígeno

Como su nombre lo indica, es la diferencia existente entre el contenido de oxígeno de la sangre arterial y la sangre venosa ($D_{a-v} = CaO_2 - CvO_2$).

Este es un indicador de la cantidad de oxígeno que es consumida por los tejidos, cuanto mayor sea la diferencia, mayor es la demanda de oxígeno por los tejidos, a esto se le conoce también como consumo de oxígeno tisular⁶⁶.

Cuando la sangre llega a los capilares, presenta una concentración de oxígeno similar a la arterial, conforme transita por el capilar ésta disminuye, pues el oxígeno se difunde por el líquido intersticial en dirección a las células. Por lo cual, la sangre que sale del capilar tiene un contenido de oxígeno igual al venoso. Si se calcula la diferencia de oxígeno que entra y sale del capilar, se obtiene el consumo tisular. En reposo, la diferencia arterio-venosa de oxígeno es de 3-5 mL por cada dL de sangre. Sin embargo, este valor no puede utilizarse en sujetos en estado crítico debido a que se dispara la respuesta metabólica del estrés, lo que genera mayor demanda de oxígeno por parte de los tejidos, por lo que se disparan mecanismos

de auto compensación como el aumento del volumen minuto cardiaco. El efecto neto produce una disminución en la diferencia arterio-venosa de oxígeno, ya que se extrae menos oxígeno por cada dL de sangre que circula pese a la mayor demanda de este, a esto se le denomina estado de hiperdinamia (diferencias arterio-venosas de oxígeno menores de 3 mL/dL)⁶⁷.

El paciente en estado crítico que desarrolle falla cardiaca mostrará valores crecientes en las diferencias arteriovenosas, en un inicio en rangos normales y al final en valores más altos (diferencias arteriovenosas mayores de 5 mL/dL), lo cual puede proseguir y generar una descompensación franca o también llamado estado hipodinámico (gasto cardiaco disminuido)⁶⁸.

Fórmula de la diferencia arterio-venosa:

$$DCa-vO_2: CaO_2 - CvO_2$$

Diferencia de CO2 arterial y venoso

Se conocen diferentes formas de producción de dióxido de carbono las cuales son:

Producción aeróbica de CO2: la fosforilación oxidativa procede con la formación de moléculas cargadas de energía, CO2 y agua. La producción total de CO2 está directamente relacionada con el VO2: $VCO_2 = R \times VO_2$, donde R es el cociente respiratorio que varía entre 0,7 y 1,0 según la ingesta energética. En circunstancias de consumo importante de carbohidratos, R se acerca a 1.0. Por lo tanto, la generación de CO2 debería aumentar con un metabolismo oxidativo elevado o con un VO2 constante cuando un régimen de alimentación equilibrada se sustituye por un régimen de alto consumo de carbohidratos. En ambas situaciones de aumento del VCO2, el P (v-a) CO2 debería aumentar a menos que el gasto cardíaco pueda aumentar en la misma medida⁶⁹.

Producción anaeróbica de CO2: en condiciones de hipoxia tisular, hay una mayor generación de iones H+ a partir de una generación excesiva de ácido láctico debido a una aceleración de la glucólisis anaeróbica y la hidrólisis de fosfatos de

alta energía. Estos iones H⁺ serán amortiguados por el bicarbonato existente en las células para que se produzca CO₂⁶⁹⁻⁷⁰.

La diferencia arteriovenosa de CO₂ (delta de CO₂), ya sea de sangre venosa mixta o de sangre venosa central, ha sido considerada un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el CO₂ producido en los tejidos periféricos.

Existe buena correlación y paralelismo entre la saturación venosa mezclada y la saturación obtenida con un catéter en vena cava superior (SvcO₂) en pacientes críticos en una variedad de situaciones clínicas. Si bien, efectivamente, la SvcO₂ suele sobrestimar la SvO₂ en torno a 5%, la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis ha reconocido recientemente la diferencia numérica entre la SvO₂ y la SvcO₂ recomendando una SvO₂ de 65% y una SvcO₂ de 70% en la resucitación de estos pacientes⁷¹.

Bajo condiciones fisiológicas el delta de CO₂ usualmente no excede más de 0.8 kPa (6 mmHg), reflejando adecuado flujo sanguíneo venoso y volumen cardiaco; a nivel macrocirculatorio existe una relación inversa entre delta de CO₂ e índice de cardiaco en pacientes críticos⁷².

El delta de CO₂ amplio puede explicarse por aumento de la pCO₂ venosa secundaria a disfunción de gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular, aumento de la producción de CO₂ secundario a la amortiguación de iones hidrógeno por exceso de bicarbonato y aumento de la producción de CO₂. En el caso de choque séptico el factor más importante es la hipoperfusión tisular la condicionante de una amplia diferencia de CO₂ venoso y arterial⁷³.

Fórmula del delta de CO₂:

$$\text{Delta del CO}_2: \text{Delta P(v-a)CO}_2 = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

Índice mitocondrial

Basándonos en la ecuación de Fick⁷⁴ es probablemente el método más confiable y es considerada la técnica de referencia estándar.

El principio de Fick afirma que la liberación o captación de una sustancia por un órgano es igual al producto del flujo sanguíneo a través de un órgano por la diferencia de la concentración arteriovenosa de la sustancia, el oxígeno es la sustancia más convenientemente usada, y si se asume que el flujo sanguíneo pulmonar en la práctica es igual al gasto cardiaco.

Según la ecuación de Fick, VO_2 (consumo de oxígeno) es igual a el producto del gasto cardíaco y la diferencia de contenido de O_2 arteriovenoso ($C(a-v)O_2$)⁷⁵.

Hace más de 25 años se comenzó a estudiar la diferencia venoarterial de presión de dióxido de carbono (Delta de CO_2) como indicador de hipoperfusión tisular en personas con choque cardiogénico, postoperadas de cirugía de corazón, y sobre todo, en choque séptico. En la mayoría de los ensayos se encontró una relación inversamente proporcional del delta venoarterial de presión de dióxido de carbono (delta de PCO_2) con el gasto cardiaco, determinando un valor de corte por arriba de 6 mmHg en el gradiente para relacionarlo con un estado de bajo gasto cardiaco⁷⁶.

Posteriormente, en el año 2002, Mekontso-Dessap⁷⁷ estudió la relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre el contenido arteriovenoso de oxígeno (delta $PCO_2/Ca-vO_2$) o índice mitocondrial y determinó una relación por arriba de 1.4 como valor de corte para inferir un estado de metabolismo anaerobio y de choque, lo que lo postula como un marcador más específico de la presencia de hipoperfusión tisular secundaria a un estado de choque. En el estudio se encontró aumento de la mortalidad en paciente con índice mitocondrial mayor de 1.4 comparada con el lactato, teniendo como variable independiente la edad.

El estudio de Monnet, en el 2008⁷⁸, mostró que la relación de delta de $PCO_2/Ca-vO_2$ (índice mitocondrial), en comparación con el lactato y SvO_2 , presentó una mejor capacidad predictiva de los pacientes respondedores a volumen mediante el incremento del gasto cardiaco determinado por el aumento del VO_2 , por lo que se ha propuesto la hipótesis de que este parámetro podría tener una adecuada capacidad para normar la reanimación en el estado de choque. La

relación índice mitocondrial presentó mejor sensibilidad y especificidad en la predicción de mortalidad.

En la unidad de cuidados intensivos adultos se abordaron pacientes con choque séptico por COVID-19 iniciando tratamiento sintomático, así como manejo avanzado de la vía aérea, de igual forma se realizó colocación de catéter venoso central y línea arterial, iniciando monitorización con talleres gasométricos evaluados con la ecuación de Fiick con lo que se realizó ajuste a los parámetros ventilatorios así como manejo del choque⁷⁹.

Fórmula de índice mitocondrial:

Índice mitocondrial: $\Delta P(a-v)CO_2/C(a-v)O_2$
--

6. JUSTIFICACIÓN

El COVID-19 se convirtió en la principal patología de atención en las unidades cuidados intensivos por las manifestaciones clínicas y sus amplias complicaciones con sobreinfección bacteriana, que aún siguen en estudio, el objetivo de evaluar el índice mitocondrial es para prevenir la mortalidad en los pacientes con COVID-19.

El Hospital Ángeles Clínica Londres al ser un hospital de tercer nivel con servicios a la vanguardia, alta tecnología y profesionalismo, hacen que la terapia intensiva se encuentra capacitada para la recepción de pacientes con diferentes tipos de patologías siendo este año el COVID-19 una de las principales patologías de atención por los datos de insuficiencia respiratoria y las complicaciones que presentan los pacientes a su ingreso.

Al ser el COVID-19 una nueva enfermedad en estudio, actualmente no contamos con evidencia de tratamiento y lo que conocemos actualmente se basa en la fisiopatología, manifestaciones clínicas de la enfermedad, por lo que este trabajo se basa en la fisiopatología del choque séptico por COVID-19 y las alteraciones microcirculatorias que llevan a la hipoperfusión tisular.

Nosotros justificamos este trabajo porque existen pocos estudios que hablen sobre la relación entre los marcadores de microcirculación en pacientes con COVID-19 y su asociación con presencia de choque y mortalidad.

7. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Identificar el índice mitocondrial como marcador de mortalidad en los pacientes con COVID-19 en la Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres.

8. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El COVID-19 es una de las enfermedades con mayor mortalidad en la actualidad, todos estamos en riesgo persistente de contraer esta enfermedad y sus complicaciones, el problema es la falta de un marcador de las alteraciones de la microcirculación que sea efectivo, de fácil acceso y que nos pueda orientar para proporcionar un tratamiento adecuado y con esto intentar disminuir la complicaciones mediatas e inmediatas de esta enfermedad.

9. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir el valor del índice mitocondrial como marcador de mortalidad para los pacientes con choque séptico por COVID-19

Objetivos secundarios:

- a) Observar el sexo y edad más frecuentes.
- b) Describir los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos e intrahospitalaria.
- c) Describir las comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cardiopatías más frecuentes.
- d) Observar antecedentes no patológicos como alcoholismo y tabaquismo.

- e) Describir los laboratorios de ingreso de la unidad de cuidados intensivos (Leucocitos, neutrófilos, bandas, linfocitos, hemoglobina, procalcitonina, DHL, PCR).
- f) Describir los parámetros gasométricos arteriales y venosos de ingreso pH, PO₂, PCO₂, EB, HCO₃, lactato, saturación arterial de oxígeno, presión arterial de oxígeno entre fracción inspirada de oxígeno.
- g) Describir delta de CO₂, contenido capilar de oxígeno arterial y venosos, diferencia arterio-venosa de oxígeno e índice mitocondrial.
- h) Observar las técnicas de imagen con tomografía de tórax.
- i) Describir asistencia respiratoria empleada cánulas nasales de alto flujo, mascarilla reservorio e intubación.
- j) Observar el comportamiento de las escalas de SOFA, APACHE-II y SAPS III.
- k) Observar la mortalidad.

10. MATERIALES Y MÉTODOS

Hipótesis:

El valor del índice mitocondrial si funciona como marcador de mortalidad para los pacientes con choque séptico por COVID-19.

Hipótesis nula: El índice mitocondrial no tiene relación con la mortalidad en paciente con choque séptico por COVID-19.

Diseño:

Descriptivo: se describieron las variables en una población en un momento del tiempo.

Transversal: se tuvo un solo corte en un periodo de tiempo definido.

Observacional: se midieron las variables sin intervención del investigador.

Retrospectivo: la fuente de los datos será de los expedientes de los pacientes seleccionados de acuerdo con los criterios de inclusión.

Universo de trabajo

Todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de choque séptico por COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos adultos del hospital Ángeles Clínica Londres en el periodo de marzo del 2020 a febrero del 2021.

Lugar de realización:

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva adultos COVID-19 del Hospital Ángeles Clínica Londres.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados la unidad de terapia intensiva COVID-19.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Hombres y mujeres.
- Todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de choque séptico por COVID-19.
- Paciente con requerimientos de apoyo vasopresor.
- Pacientes con PCR positiva para COVID-19
- Pacientes con tomografía de tórax simple con presencia de CO-RADS mayor de 3.

Criterios de exclusión:

- Expedientes clínicos que no contaron con todas las variables a estudiar.
- Expedientes clínicos de los pacientes que se encontraban con prueba negativa de COVID-19.

Criterios de eliminación:

- Pacientes trasladados a otras unidades

Muestra

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de choque séptico por COVID-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos adultos del hospital Ángeles Clínica Londres en el periodo de marzo del 2020 a febrero del 2021.

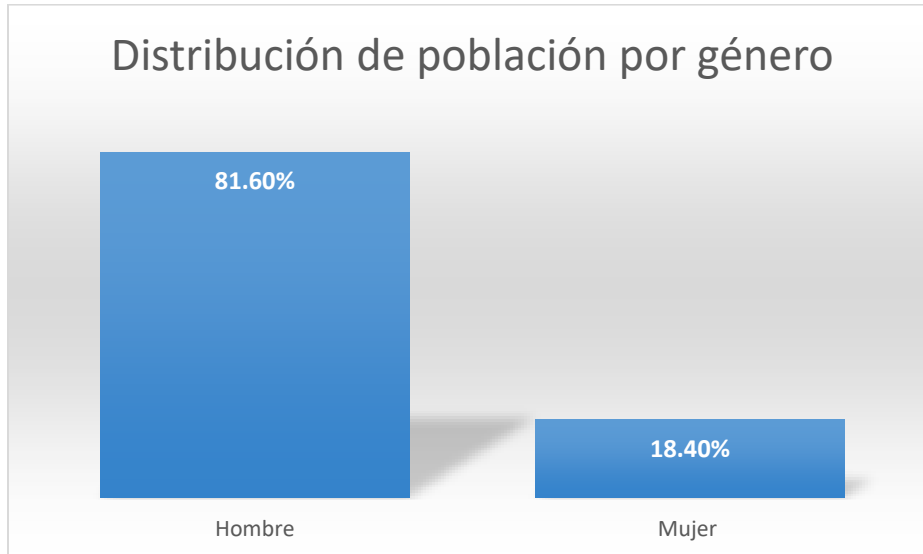
Descripción del procedimiento

El estudio se realizó por el investigador responsable en donde se revisaron los expedientes de los paciente con choque séptico por COVID-19 del Hospital Ángeles Clínica Londres ingresados a la unidad de cuidados intensivos adultos y con prueba positiva para la misma, del expediente clínico se tomó información sobre sexo, edad, pH, pCO₂, pO₂, saturación venosa y arterial de oxígeno, delta de CO₂, contenido arterial de oxígeno arterial y venoso, diferencia arterio-venosa e índice mitocondrial así como las escalas de mortalidad calculadas en los pacientes las cuales son SOFA, APACHE II y SAPS III al ingreso del paciente que cumplan los criterios de inclusión, todos estos datos fueron recolectados de la hoja de recolección de datos a una base de datos de Excel y posteriormente se utilizó el programa SPSS 20 para el análisis estadístico.

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS20 tomando resultados descriptivos, para variables cuantitativas se tomaron medidas de dispersión tipo desviación estándar, media, mediana, moda y medidas de tendencia central las cuales son media y para variables cualitativas chi cuadrada.

11. RESULTADOS

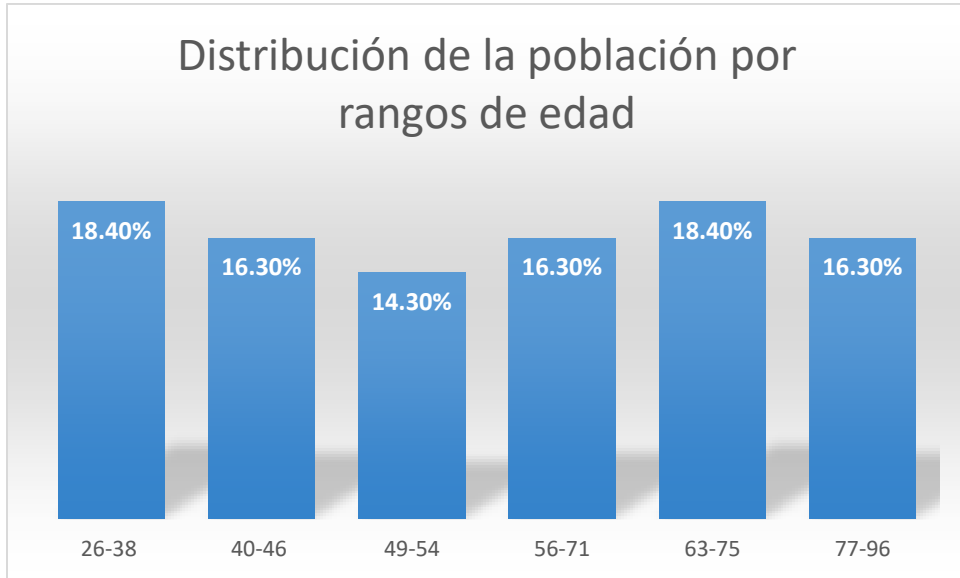
Se presentan los resultados del estudio en donde se describen las características demográficas de la muestra.



Gráfica 1. Pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19, divididos en hombres y mujeres de acuerdo con su porcentaje.

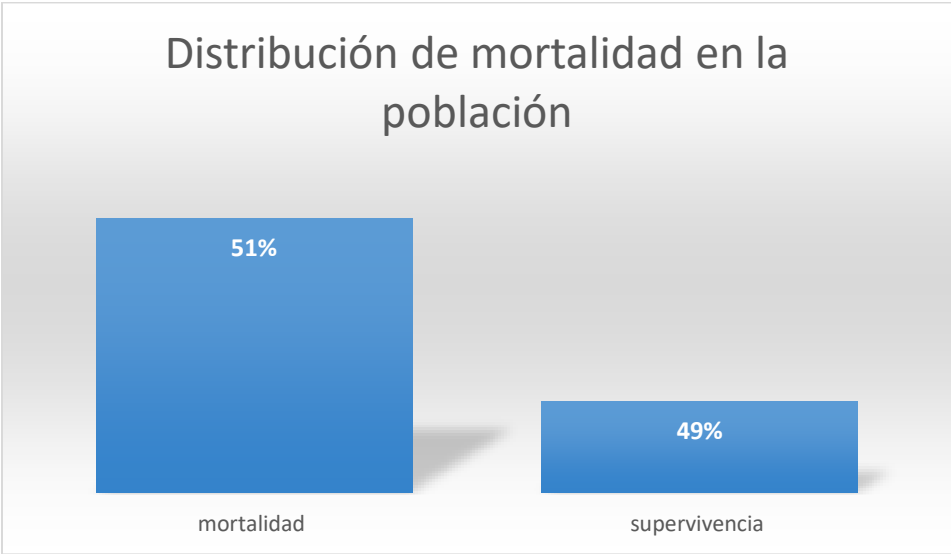
En total se recabaron datos de 59 pacientes con choque séptico por COVID-19, se descartaron 10 muestras por no contar con estudios de laboratorio completos para el estudio, dejando un total de 49 expedientes completos.

En la **gráfica 1** se observa la demografía para la población estudiada fueron en total 49 pacientes de los cuales 81.6% (40 pacientes) corresponde a hombres y 18.4% (9 pacientes) a mujeres de la población estudiada.



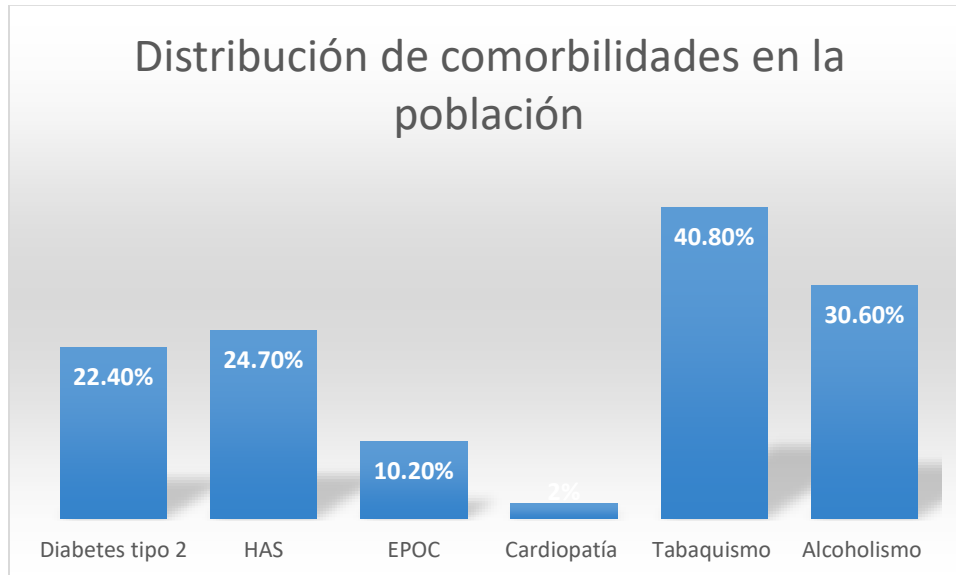
Gráfica 2. Pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19, divididos en rango de edad de acuerdo con su porcentaje.

Por sexo la edad promedio para hombres es de 51 años y para mujeres de 72 años con una edad mínima de 26 años y máxima de 96 años, en la **gráfica 2** se dividieron por rangos de edad encontrando que es más frecuente la infección de COVID-19 en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva entre 26 a 38 años y 63 y 75 años con un 18.5%. Teniendo menor cantidad de pacientes infectados de COVID-19 en la unidad de terapia intensiva a los pacientes entre los 49 a 54 años con un 14.3% de prevalencia.



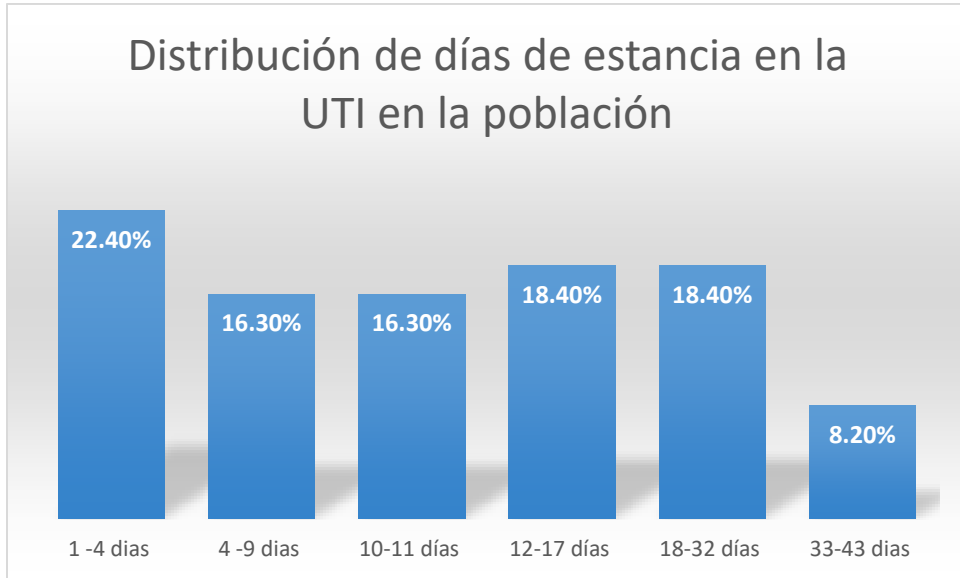
Gráfica 3. Distribución de la mortalidad en los pacientes hospitalizados en la unidad de Terapia Intensiva por COVID-19.

Se determinó la mortalidad en su estancia hospitalaria en la unidad de Terapia Intensiva de la Clínica Londres encontrando una mortalidad de 25 pacientes (51%) y supervivencia de 24 pacientes (49%). **(Gráfica 3).**



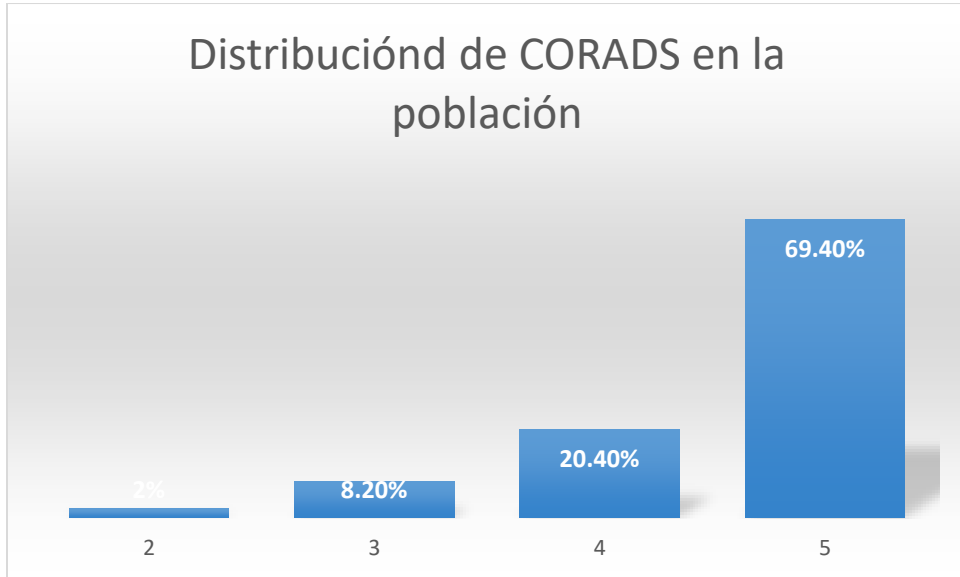
Gráfica 4. Distribución de la población por comorbilidades en los pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva por COVID-19.

La comorbilidad con mayor frecuencia en los pacientes infectados por COVID-19 fue el tabaquismo en 20 pacientes (40.8%), seguida del alcoholismo en 15 pacientes (30.6%), siendo la hipertensión arterial sistémica la tercera causa con 12 pacientes (24.5%), la diabetes tipo 2 en cuarta causa con 11 pacientes (22.4%) y por último las cardiopatías presentándose en un paciente (2%), el resto de la población no presentaron ninguna comorbilidad al momento de su ingreso a la unidad de Terapia Intensiva. **(Gráfica 4).**



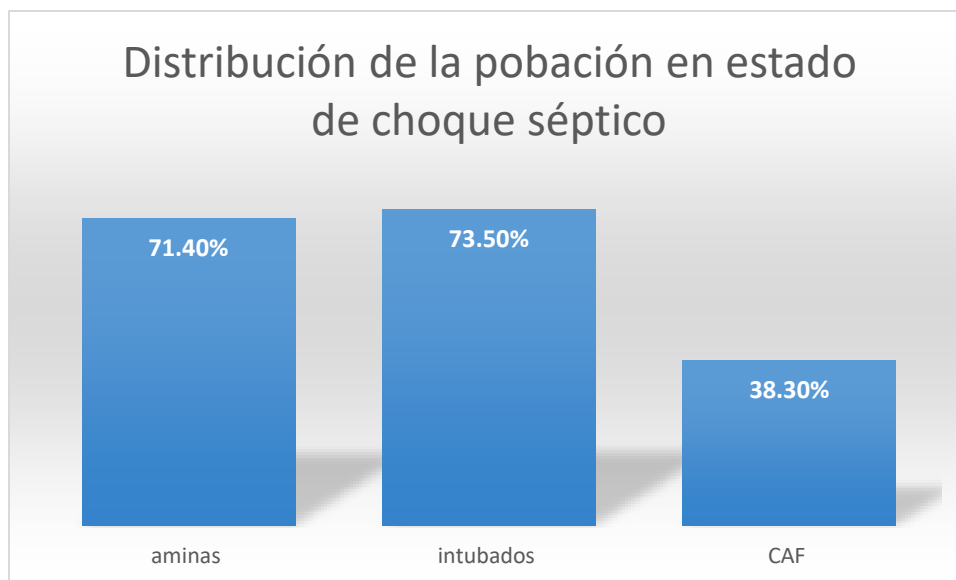
Gráfica 5. Distribución de los días de estancia intrahospitalaria en la Terapia Intensiva en el área COVID-19.

Se realizó una determinación de los días de estancia intrahospitalaria en la unidad de Terapia intensiva COVID-19 siendo más frecuente de 1 a 4 días con un porcentaje de 22.4%, seguida de 12 a 32 días con 18.4%, de 4 a 11 días con un 16.3% teniendo la estancia hospitalaria más prolongada en un tiempo de 36 a 43 días un 8.2% de los pacientes críticos. **(Gráfica 5).**



Gráfica 6. Distribución de CORADS en la población hospitalizada por COVID19 en la Terapia Intensiva.

Se describió el CORADS en los pacientes hospitalizados en la unidad de Terapia Intensiva COVID-19 tendiendo que el CORADS más frecuente es el 5 en 34 pacientes (69.4%), seguido de CORADS 4 en 10 pacientes (20.4%), el CORADS 3 se presentó en 4 pacientes (8.2%) y el CORADS 2 en 1 paciente (2%) lo que nos interpreta la gravedad de la sintomatología en los pacientes hospitalizados. **(Gráfica 6).**



Gráfica 7. Distribución de la población en estado de choque séptico con requerimiento de aminas y dispositivo avanzado de la vía aérea.

Se observó la distribución de la población de acuerdo con el estado de choque con el uso de aminas teniendo un total de 35 pacientes (71.4%), así como el requerimiento del manejo avanzado de la vía aérea que se realizó en 36 pacientes (73.5%) y uso de puntas de alto flujo en 19 pacientes (38.8%). **(Gráfica 7).**

En la **Tabla 3**, en la que se observa la mediana, percentil 25 y valor máximo y mínimo para análisis de variables cuantitativas de libre distribución.

VARIABLE	MEDIANA	RI 25	VALOR MÍNIMO -VALOR MÁXIMO
EDAD	56	42	26-96
DÍAS DE ESTANCIA EN UTI	11	5	1-43
SAPSS III	16	6	0.5 – 87.2
SOFA	10	6	8-95.2
APACHE II	10	10	3.8 – 73.3
LEUCOCITOS	10	7	3.7-19.9
NEUTROFILOS	84	75	8.3-95
LINFOCITOS	10	5	0-35
HB	14	13	7.2-20
DHL	428	325	158-872
PCR	145	69	0-456
PCT	1.28	0.07	0.05-20.8
PHA	7.36	7.41	4.45-7.54
PO2A	72	56	38.4-134
PCO2A	38	31	23.1-83.5
EBA	0.6	-2.7	-21.0 – 16.5
HCO3A	24	22	8.2 -40.4
LACA	1.4	0.95	0.5 – 10.9
SATO2A	94	91	64.5 – 99.3
PAO2FIO2	120	90	44.1 – 407
PHV	7.4	7.35	4.42 – 7.53
PO2V	44	34	16.9 – 60.4
PCO2V	45	39	31 – 63.9
DBV	2.1	-1.4	-22.6 – 15.8
HCO3V	27	24	9.2 – 39.3
LACV	1.5	1.1	0.5 – 9.7
SATO2V	77	63	21.5 – 89.9
DAVO2	2.9	1.8	0.01-15.03
DCO2	6.9	5	0.1 -19.6
IM	2.18	1.17	0.015-50

Tabla 3. Características basales de ingreso de los pacientes con COVID-19.

Abreviaturas: N25= Muestra total de 25, HB= Hemoglobina, DHL= Deshidrogenasa láctica, PCR= Proteína C reactiva, PCT= Procalcitonina, pHA= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones arterial, pO2A= Presión arterial de oxígeno arterial, pCOA= Presión arterial de dióxido de carbono arterial, EBA= Exceso de base arterial, HCO3A= Bicarbonato arterial, SATO2A= Saturación arterial de oxígeno, PaO2/FiO2= Relación de la Presión arterial de oxígeno y Fracción inspirada de oxígeno, , pHV= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones venoso, pO2V= Presión arterial de oxígeno venoso, pCOV= Presión arterial de dióxido de carbono venoso, EBV= Exceso de base venoso, HCO3V= Bicarbonato venoso, SATO2V= Saturación venosa de oxígeno. LACV= lactato venoso. DAVO2: diferencia arteriovenosa de oxígeno. IM: índice mitocondrial.

Tabla 4, en la que se observa mediana, percentil 25 así como la significancia estadística de la mortalidad en los pacientes.

VARIABLE	MORTALIDAD (25)		SOBREVIVIENTES (24)		P.01
	MEDIANA	RI	MEDIANA	RI	
EDAD	60	47	50	38	0.033
DÍAS DE ESTANCIA EN UTI	10	4	13	9	0.039
SAPSS III	24	6	16	6	0.150
SOFA	20	10	10	10	0.004
APACHE II	17	8	8	5	0.013
LEUCOCITOS	10	7	10	6	0.912
NEUTROFILOS	83	75	84	74	0.681
LINFOCITOS	7	5	10	4	0.825
HB	15	13	15	13	0.976
DHL	412	290	389	328	0.952
PCR	144	61	136	89	0.944
PCT	0.17	0.07	0.24	0.072	0.627
PHA	7.45	7.39	7.44	7.41	0.968
PO2A	62	54	71	65	0.038
PCO2A	36	30	36	32	0.503
EBA	-0.100	-2.58	2.55	-1.87	0.085
HCO3A	23	21	26	23	0.040
LACA	1.3	1	1.8	0.90	0.528
SATO2A	93	88	95	92	0.063
PAO2FIO2	113	81	155	107	0.040
PHV	7.4	7.29	7.4	7.37	0.630
PO2V	39	31	45.3	39	0.529
PCO2V	43	37	45	41	0.465
DBV	1.1	-1.95	2.8	-0.325	0.165
HCO3V	25	23	28	25	0.078
LACV	1.4	1.2	1.7	1.12	0.779
SATO2V	72	63	79	64	0.418
DAVO2	2.7	1.66	3	2.11	0.617
DCO2	6.3	4.8	7.65	5.025	0.424
IM	2.18	0.99	2.14	1.20	0.779

Tabla 4. Análisis bivariado de los pacientes con COVID-19

Abreviaturas: N25= Muestra total de 25, HB= Hemoglobina, DHL= Deshidrogenasa láctica, PCR= Proteína C reactiva, PCT= Procalcitonina, pHA= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones arterial, pO2A= Presión arterial de oxígeno arterial, pCOA= Presión arterial de dióxido de carbono arterial, EBA= Exceso de base arterial, HCO3A= Bicarbonato arterial, SATO2A= Saturación arterial de oxígeno, PaO2/FiO2= Relación de la Presión arterial de oxígeno y Fracción inspirada de oxígeno, , pHV= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones venoso, pO2V= Presión arterial de oxígeno venoso, pCOV= Presión arterial de dióxido de carbono venoso, EBV= Exceso de base venoso, HCO3V= Bicarbonato venoso, SATO2V= Saturación venosa de oxígeno. LACV= lactato venoso. DAVO2: diferencia arteriovenosa de oxígeno. IM: índice mitocondrial.

Se realizaron dos grupos de pacientes COVID-19 que se hospitalizaron en la unidad de terapia intensiva, el primero de mortalidad con 25 pacientes y otro sin mortalidad de 24 pacientes, observando las siguientes significancias: SOFA con mortalidad de 20% (PE 10) y sin mortalidad 10 (PE 10) con P= 0.004, APACHE II 17% (PE 8) y sin mortalidad 8% (PE 5) con P= 0.013, PAO2A con mortalidad 62 mmHg (PE 54) y sin mortalidad 71 mmHg (PE 65) con P= 0.038, Déficit de base arterial con mortalidad -0.100 (PE -2.58) y sin mortalidad 2.55 (PE -1.87) con P=0.085, HCO3 con mortalidad 23 (PE 21) y sin mortalidad 26 (PE 23) con P= 0.040, Saturación arterial de oxígeno con mortalidad 93 (PE 88) y sin mortalidad 95 (PE 92) con P=0.063, PaO2/FiO2 con mortalidad 113 (PE 81) y sin mortalidad 155 (PE 107) con P=0.040 y HCO3 con mortalidad 25 (PE 23) y sin mortalidad 28 (PE 25) con P=0.078.

12. DISCUSIÓN

Dentro de la epidemiología por COVID-19 se describió que hasta un 20% desarrolla una enfermedad grave que requiere hospitalización en la unidad de terapia intensiva, las tasas de ingreso a la UTI pueden estar aumentando a medida que avanza la pandemia que dependen entre la nuevas cepas y variantes que son más contagiosas. Se han descrito y desarrollado nuevas terapias, mayores estrategias de prevención y una demografía en las poblaciones infectadas siendo la población más joven la más afectada.

Dado que la vacunación es eficaz para prevenir enfermedades graves y la muerte, es probable que las tasas de ingreso en la UCI sean más bajas en un futuro, sin embargo, se desconoce el impacto de las nuevas cepas virales que tienen el potencial de aumentar la virulencia.

Los hombres han representado un número desproporcionadamente alto de casos críticos en múltiples cohortes en todo el mundo y en este estudio no fue la excepción al ser el 80% de la población crítica ingresada en la unidad de terapia intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres, de igual forma la edad represar el principal factor de riesgo que predice la progresión de la infección por COVID-19 teniendo pacientes graves desde los 26 a los 38 años y población geriátrica a partir de los 63 años siendo los población más infectada secundario a falta de un esquema de vacunación y comorbilidades asociadas.

Dentro de las comorbilidades asociadas a mayor predicción a la infección por COVID-19 se encontró en la literatura a nivel mundial que la obesidad y la hipertensión sin embargo en la población estudiada se encontró que la principal comorbilidad asociada eran el uso de sustancias adictivas como el tabaquismo y alcoholismo dejando como tercera causa la hipertensión como factores predisponentes de la enfermedad.

En la literatura revisada se encuentra que dentro de la estancia hospitalaria en la unidad de terapia intensiva se encuentra de 1 a 4 semanas encontrándose de

este estudio una mayor prevalencia entre los primeros 4 días y de 12 a 32 días lo correspondiente con la literatura descrita.

El CO-RADS proporciona un esquema de evaluación estandarizado para la tomografía de tórax para realizar una clasificación de la enfermedad y poder sospechar de una enfermedad en espera de los resultados de PCR, en la población estudiada se evidencio que el CO-RADS 5 fue el que mayor en la frecuencia en la unidad de terapia intensiva lo cual podría sugerir una mayor severidad de la infección de COVID-19 así como requerimiento de oxígeno suplementario así como valorara progresión de la enfermedad.

La necesidad de ventilación mecánica entre los que están críticamente enfermos e ingresados en la UTI oscila entre el 20 y 100%, en este estudio se describió manejo avanzado de la vía aérea en un 73.5% de la población lo que sugiere un eslabón para el tratamiento de COVID-19 al uso de oxígeno suplementario y medidas de soporte para el manejo de la infección y del estado de choque séptico, así como de sus complicaciones. En pacientes críticamente enfermos por COVID-19 ocurre sepsis, choque séptico y falla multiorgánica así como la necesidad de agentes vasoactivos en un estudio de cohorte en Wuhuan China, el 35% de los pacientes recibieron agentes vasoactivos y en los caso de la ciudad de Nueva York el 95% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica requirieron apoyo vasopresor, la cifra en nuestro estudio no cambia mucho a las cifras descritas en Nueva York ya que del 71.4% de la población estudiada requirió manejo con aminas vasoactivas para el manejo del choque séptico, sin embargo la hipotensión es inusual en ausencia de una causa específica y la necesidad de agentes vasoactivos suele estar impulsada por sedantes, disfunción cardiaca o infección bacteriana secundaria.

Los pacientes críticamente enfermos tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, similar al síndrome de liberación de citocinas con fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados sin embargo en este estudio no fueron significativos para predecir la mortalidad en los pacientes hospitalizados,

ya que no se fue representativo la leucocitosis, neutrofilia, PCR, procalcitonina, DHL o la linfopenia al ingreso.

En cuanto a la mortalidad se han informado en varios estudios retrospectivos que es variable dependiendo de la gravedad del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda siendo esta descrita en un 12 a 78% con un promedio del 25 al 50% y nuestro estudio se encontró con una mortalidad del 51%, siendo esta la principal causa de fallecimiento por choque séptico. La mortalidad puede ir disminuyendo a medida que avanza la pandemia secundaria a que la población afectada es más joven, presenta menor cantidad de comorbilidades, así como una creciente experiencia con la atención de COVID-19.

El estudio trato de identificar un marcador que predijera la mortalidad sin embargo se evidencia que el índice mitocondrial al ingreso del paciente no es representativo como predictor de la mortalidad comparada con otras escalas como lo es SOFA y APACHE II los cuales tuvieron una mayor significancia para el estudio y que son escalas aprobadas por su alta sensibilidad y especificidad al predecir la mortalidad durante las primeras 24 a 48 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva. De igual forma se descartó que algún marcador de hipoperfusión como Saturación venosa de oxígeno, lactato, diferencia arterio-venosa e índice mitocondrial predijeran la mortalidad o gravedad en nuestra población estudiada con lo que corroboramos nuestra hipótesis nula. Sin embargo, no descarto que sigan siendo estos marcadores de seguimiento para valorar el estado de choque y gravedad de los pacientes o guiar la reanimación a las primeras horas de choque. Dentro de las variables de estudio quien tuvo una relevancia significativa asociada a la mortalidad fue la presión parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno al ingreso lo que nos habla que pudiera ser un marcador no solo de gravedad o clasificación del SIRA, sino también como predictor de mortalidad en los pacientes con COVID-19.

13. CONCLUSIONES

La sepsis por COVID-19 es una enfermedad frecuente, actualmente siendo unas de las principales causas de atención en la unidad de terapia intensiva. En donde dependiendo de la gravedad se estadificará el inicio del tratamiento, siendo este dirigido y personalizado.

Como lo demostró el estudio la mortalidad se incrementa en cada vez más en tanto que el paciente con más factores de riesgo para complicarse por lo que es importante el control de estas, así como de los factores que pueden modificables como el tabaquismo y el alcoholismo. Las escalas APACHE y SOFA siguen siendo las más aceptadas para predecir la mortalidad por su alta sensibilidad y especificidad comparadas con nuestra variable de estudio el índice mitocondrial la cual nos ayuda como marcador de hipoperfusión y para guiar la reanimación en pacientes con choque séptico.

Los valores aislados de POA₂, HCO₃ y el PAO₂/FiO₂ demuestran que en esta patología el sistema afectado es el respiratorio por lo que los pacientes pueden permanecer en periodos prolongados de hipoxemia con estabilidad hemodinámica sin presentar datos de hipoperfusión por lo que se no se vio incrementado los niveles de lactato, por lo tanto, de primera instancia la mitocondria no es afectada en sus funciones respiratorias.

Por lo que es importante un monitoreo invasivo y no invasivo adecuado dentro de la unidad de terapia intensiva que incluya estudios de laboratorio, gabinete y taller gasométrico, y en caso de ser necesario una intubación temprana con maniobras de reclutamiento alveolar para evitar mayor grado de hipoxemia y a larga repercusión multiorgánica.

De igual forma con la vacunación se espera que la gravedad de esta enfermedad disminuya y evitar sus complicaciones para disminuir la mortalidad.

14. RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS PARA TRABAJOS FUTUROS

Es importante continuar realizando estudios más extensos en relación con la mortalidad asociada a COVID-19 así como marcadores de hipoperfusión celular en estudios prospectivos para continuar y guiar con un adecuado tratamiento.

De igual forma no se descarta la creación de una aplicación digital en el celular para realizar de manera rápida y oportuna de talleres respiratorios y cardiacos para determinar gasto cardiaco, resistencias vasculares, consumo de oxígeno, disponibilidad de oxígeno, diferencia de CO₂ arterial y venoso, diferencia de oxígeno arterial y venoso e índice mitocondrial para guiar la terapia de reanimación y estadificar el estado de choque en el que se encuentre el paciente.

15 APÉNDICES

15.1 Glosario

Enfermedad por COVID-19: es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2. La mayoría de las personas que padecen COVID-19 sufren síntomas de intensidad leve a moderada.

Choque séptico: afección mortal ocasionada por una infección grave localizada o sistémica que requiere atención médica.

Comorbilidad: Patología coexistente en el mismo individuo.

Edad: Tiempo transcurrido a partir de la fecha de nacimiento a la fecha de diagnóstico. Se mide en años.

Género: Condición biológica, fenotipo que distingue el género masculino del femenino.

Aminas vasoactivas: consiste en la introducción en el torrente sanguíneo de algún medicamento vasopresor de forma continua, a través de un catéter insertado en una vena central. Se expresa en mcg/minuto.

Intubación orotraqueal: Procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca o de la nariz para mantener una adecuada ventilación.

Delta de CO₂: Diferencia venoarterial de la presión parcial de dióxido de carbono.

Diferencia arterio-venosa: Diferencia del contenido arterial y venoso de oxígeno y es un indicador de la cantidad de oxígeno que es consumida por tejidos.

Índice mitocondrial: Infiere un estado de metabolismo anaerobio, marcador específico de la presencia de hipoperfusión tisular secundaria a un estado de choque.

15.2 ABREVIATURAS

SIRA= Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

HB= Hemoglobina

DHL= Deshidrogenasa láctica

PCR= Proteína C reactiva

PCT= Procalcitonina

pHA= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones arterial

pO_{2A}= Presión arterial de oxígeno arterial

pCO_A= Presión arterial de dióxido de carbono arterial

EBA= Exceso de base arterial

HCO_{3A}= Bicarbonato arterial

SATO_{2A}= Saturación arterial de oxígeno

PaO₂/FiO₂= Relación de la Presión arterial de oxígeno y Fracción inspirada de oxígeno

pHV= Algoritmo negativo de la concentración de hidrogeniones venoso

pO_{2V}= Presión arterial de oxígeno venoso

pCO_V= Presión arterial de dióxido de carbono venoso

EBV= Exceso de base venoso

HCO_{3V}= Bicarbonato venoso

SATO_{2V}= Saturación venosa de oxígeno

LACV= lactato venoso.

DAVO₂= diferencia arteriovenosa de oxígeno.

IM= índice mitocondrial.

OMS= organización mundial de la Salud.

COVID-19= enfermedad por coronavirus 2019.

UCI= unidad de cuidados intensivos.

ECMO= oxigenación por membrana extracorpórea.

DAMP= Patrones moleculares asociados a daño.

TLR2= receptores tipo Toll 2

SDMM= Síndrome de distrés mitocondrial y de la microcirculación.

DMO= disfunción orgánica múltiple

15.3 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



HOSPITAL ÁNGELES CLÍNICA LONDRES
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA
Hoja de recolección de datos del proyecto de investigación:

“Índice mitocondrial como marcador de mortalidad en pacientes con COVID-19 en la Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres”

NOMBRE:		
REGISTRO:		
SEXO	0=MUJER	1=HOMBRE
EDAD		
DÍAS DE ESTANCIA EN LA INTRAHOSPITALARIA		
DIABETES MELLITUS	0=NO	1=SI
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	0=NO	1=SI
OBESIDAD	0=NO	1=SI
EPOC	0=NO	1=SI
CARDIOPATÍA	0=NO	1=SI
TABAQUISMO	0=NO	1=SI
ALCOHOLISMO	0=NO	1=SI
HEMOGLOBINA		
PROCALCITONINA		
DHL		
PCR		
TOMOGRFÍA DE TÓRAX (CORADS)		
INTUBACIÓN	0=NO	1=SI
DÍAS DE INTUBACIÓN		
PH		
PO2		
PCO2		
SATURACIÓN ARTERIAL DE OXIGENO		
SATURACIÓN VENOSA DE OXIGENO		
CONTENIDO ARTERIAL DE OXIGENO		
CONTENIDO VENOSO DE OXIGENO		
DELTA DE CO2		
DIFERENCIA ARTERIOVENOSA		
ÍNDICE MITOCONDRIAL		
MORTALIDAD	0=NO	1=SI
APACHEII		
SOFA		
SAPS II		

15.4 CARTA DE COMITÉ DE ÉTICA



Ciudad de México a 19 de mayo de 2021.

DRA. SARAH ELIZABETH GONZÁLEZ RÍOS
R2 DE MEDICINA CRÍTICA
PRESENTE

Estimada Dra. González:

Por la presente me permito informar a usted que el protocolo de investigación presentado es aceptado y queda registrado en la División de Enseñanza e Investigación de la siguiente forma:

H.A.C.L.2021-005: "Índice mitocondrial como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19 en la Terapia Intensiva del Hospital Ángeles Clínica Londres "

Por lo cual no hay ningún inconveniente para su publicación.

Sin más por el momento quedo como siempre a sus apreciables órdenes.

Atentamente



Dr. Enrique Guinchard y Sánchez
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital Ángeles Clínica Londres

Jefatura de Enseñanza e Investigación
Hospital Ángeles Clínica Londres
Durango N° 50 4to. Piso Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc México, D.F. 06700
Teléfono 52298400 Ext. 7905 Directo 55259245

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher D, Heymann D. Q&A: The Novel Coronavirus Outbreak Causing COVID-19. *BMC Med* 2020; 18:57.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579:265–9.
3. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report 51.2020. (Available <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e5710>)
4. Beniac DR, Andonov A, Grudeski E, et al. Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. *Nat Struct Mol Biol* 2006;13:751–2.
5. Delmas B, Laude H. Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 1990;64:5367–75.
6. Armstrong J, Niemann H, Smeekens S, et al. Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature* 1984;308:751–2.
7. Umakanthan S, et al. *Postgrad Med J* 2020;96:753–758. doi:10.1136/postgradmedj2020-138234.
8. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, et al. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:125–8.
9. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, et al. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerg Infect Dis* 2020;26.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm síndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-1034.
11. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* 2020.
12. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies [published online ahead of print, 2020]. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34:1.

13. Chu H, Zhou J, Wong BH, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis* 2016;213:904–14.
14. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202–7.
15. Wang YXJ, Liu WH, Yang M, et al. The role of CT for COVID-19 patient's management remains poorly defined. *Ann Transl Med* 2020;8:145.
16. Mathias Prokop, MD, et al. CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation. *Radiology* 2020; 296:E97–E104. doi.org/10.1148/radiol.2020201473.
17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the treatment of Covid19— preliminary report: reply. *N Engl J Med* 2020;383:994-994.
18. Aeron C. Hurt, Adam K. Wheatley. (2021) Neutralizing Antibody Therapeutics for COVID-19. *Viruses* 13:4, 628.
19. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8:433-4.
20. Mehmet Agirbasli, Azra Tanrikulu. (2021) Testing the efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 372.
21. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:693-704.
22. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differ*. 2016;23:369–79. <https://doi.org/10.1038/cdd.2015.158> (Epub 2016 Jan 22. Review).
23. Shokolenko I, Venediktova N, Bochkareva A, et al. Oxidative stress induces degradation of mitochondrial DNA. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:2539–48. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp100> (Epub 2009 Mar 5).
24. Hozlov A, Staniek K, Haindl S, Piskernik C, Ohlinger W, Gille L, et al. Different effects of endotoxic shock on the respiratory function of liver and heart mitochondria in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;290:543–9.

25. Raoult D, Zumla A, Locatelli F, et al. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress* 2020.
26. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine*: March 2021 - Volume 49 - Issue 3 - p e219-e234. doi: 10.1097/CCM.0000000000004899
27. Wu Z, McGoogan JM (2020) Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
28. Livingston E, Bucher K (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*, Dumka
29. Lipman M, et al. SARS-CoV-2 pandemic: clinical picture of COVID-19 and implications for research. *Thorax*. 2020;75(8):614–616.
30. Zhang Q, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464(7285):104–107.
31. Hauser CJ, et al. Mitochondrial damage associated molecular patterns from femoral reamings activate neutrophils through formyl peptide receptors and P44/42 MAP kinase. *J Orthop Trauma*. 2010;24(9):534–538.
32. Simmons JD, et al. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Ann Surg*. 2013;258(4):591–596.
33. Litton E, et al. Surge capacity of intensive care units in case of acute increase in demand caused by COVID-19 in Australia. *Med J Aust*. 2020;212(10):463–467.
34. McElvaney OJ, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821.
35. Davide Scozzi, et al. Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(4):e143299.

36. Hill, B. G., Benavides, G. A., Lancaster, Jr, J. R., Ballinger, S., Dell'Italia, L., Jianhua, Z. and Darley-Usmar, V. M. (2012). Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy. *Biol. Chem.* 393, 1485–1512.
37. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344–53.
38. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. SvO₂ Collaborative Group. Atrial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1995;333: 1025–1032.
39. Anoeck L. I. van Leeuwen, et al. Therapeutic interventions to restore microcirculatory perfusion following experimental hemorrhagic shock and fluid resuscitation: A systematic review. *Microcirculation.* 2020;00:e12650.
40. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010;36:1813---25.
41. Ida KK, Chisholm KI, Malbouisson LMS, et al. Protection of cerebral microcirculation, mitochondrial function, and electrocortical activity by small-volume resuscitation with terlipressin in a rat model of haemorrhagic shock. *Br J Anaesth.* 2018;120:1245-1254.
42. De Backer D, Orbeago Cortés D, Donadello K, Vincent JL. Patho-physiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5:73---9.
43. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27:1230–51.
44. De Backer D, Hollenberg S, Boerma EC, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11:R101.
45. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl. 4:S13-20.

46. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:801-7.
47. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2008;34:1294-8.
48. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol.* 2002;282:H156-64.
49. 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.* 2010;14:R219. 14.
50. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguet J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:2218-2225.
51. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653-1655.
52. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
53. Strehlow MC. Early Identification of shock in critically ill patients. *Emerg Med Clin N Am.* 2010, 28:57-66.
54. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49:88-98.
55. Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ, et al. Circulating mitochondrial DNA in patients in the ICU as a marker of mortality: derivation and validation. *PLoS Med.* 2013;10:e1001577
56. Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med [Internet].* 2016;5(1):47.

57. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-1377.
58. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2005;9:764-770.
59. Hidalgo-Méndez P, González-Alfonso, Lastayo-Casanova R, Alegret-Rodríguez M, Méndez-Martínez J, FuentesHerrera L et al. Confiabilidad de los cálculos especiales de la oxigenación de muestras venosas centrales en cirugía cardiaca. *Cor Salud.* 2010; 2 (4): 200-210.
60. García-Hernández JA, Vázquez-Florida A, MartínezLópez A, Praena-Fernández JM, Cayuela-Domínguez A, Cano-Francoa J et al. Extracción de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes con ventilación con alta frecuencia. *An Pediatr (Barc).* 2013; 78 (2): 94- 103.
61. Shapiro B.A, Peruzzi W. T. Arterial Blood Gases in Parrillo J.E and Bone C. R. *Critical Care Medicine, Principles of Diagnosis and Management*, 1995, Mosby, pp 171.
62. Dean R. CH., Juan J. R., James A. R. Monitoring of Oxygen Transport and Oxygen Consumption in Tobin M.J., *Principies and Practice of Intensive Care Monitoring* 1998 The McGraw-Hill companies. pp 320.
63. Gomez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascularocclusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care.* 2009;13 Suppl. 5:S3
64. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* (2014) 5:73–9. doi: 10.4161/viru.26482.
65. Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care 2: oxygen delivery and consumption in the critically ill. *Thorax.* (2002) 57:170–7. doi: 10.1136/thorax.57.2.170.

66. García-Hernández JA, Vázquez-Florida A, MartínezLópez A, Praena-Fernández JM, Cayuela-Domínguez A, Cano-Francoa J et al. Extracción de oxígeno como predictor de mortalidad en pacientes con ventilación con alta frecuencia. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 78 (2): 94- 103.
67. Wolff CB. Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction. *Adv Exp Med Biol*. (2007) 599:169–82. doi: 10.1007/978-0-387-71764-7_23.
68. Rivers E. Mixed versus central venous oxygen saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest*. 2006; 129 (3): 507-508.
69. Hu BY, Laine GA, Wang S, Solis RT. Combined central venous oxygen saturation and lactate as markers of occult hypoperfusion and outcome following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26: 52-57.
70. Pope JV, Jones AE, Galeski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI: Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010, 55: 40-46. 10.1016/j.annemergmed.2009.08.014.
71. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology*. (2009) 111:649–56. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181af59aa.
72. Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care*. (2011) 15:R176. doi: 10.1186/cc10325.
73. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock—a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia? *Crit Care*. (2011) 15:184. doi: 10.1186/cc10314
74. Darovic GO. Pulmonary artery pressure monitoring. In: Darovic GO, editor. *Hemodynamic monitoring. Invasive and noninvasive clinical application*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002. pp. 191-243.
75. Sripetchwandee J, KenKnight SB, Sanit J, Chattipakorn S, Chattipakorn N. Blockade of mitochondrial calcium uniporter prevents cardiac mitochondrial dysfunction caused by iron overload. *Acta Physiol*. 2014;210(2):330–41.

76. Zhang, H., Feng, Yw. & Yao, Ym. Potential therapy strategy: targeting mitochondrial dysfunction in sepsis. *Military Med Res* 5, 41 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0187-0>.
77. Armand Mekontso-Dessap, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):272-7.
78. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013 Jun;41(6):1412-20. doi: 10.1097/CCM.0b013e318275cece. PMID: 23442986.