



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

RELACIÓN DE LA DIFERENCIA DE PRESIÓN VENOARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO SOBRE CONTENIDO ARTERIOVENOSO DE OXÍGENO ($\Delta PCO_2/CA-VO_2$), COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES EN ESTADO DE CHOQUE

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A

DR. ALEJANDRO TREJO ARTEAGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. RICARDO MARTÍNEZ ZUBIETA

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A mi Director de Tesis y jefe de la Unidad de Terapia Intensiva “Alberto Villazón Sahagún” el Dr. Ricardo Martínez Zubieta a quien agradezco su orientación y confianza al brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. Ulises W. Cerón Díaz, profesor adjunto del curso, por los conocimientos que compartió conmigo durante el tiempo que permanecí en la Residencia.

Al Dr. Limbert Sagardía, que fungió como investigador metodológico asociado, por su valiosa e indispensable participación para poder llevar a cabo este trabajo.

A cada uno de los médicos adscritos de la Unidad de Terapia Intensiva por sus enseñanzas y valiosa guía tanto en el ámbito profesional como en el personal, durante tres años, lo que me permitió culminar con este proceso académico.

A mis compañeros de Residencia, en especial a los residentes de primer grado que fueron parte fundamental en la recolección de datos para este estudio. Todos conformamos un buen equipo de trabajo, aprendiendo juntos.

A Erika Alonzo, por su gran ayuda en la elaboración de este trabajo. Su amor, comprensión, paciencia y dedicación fueron esenciales para este culminar este logro.

A mis padres, y hermano Hermilo Eloy Trejo, Elia Arteaga y Eloy Trejo por su amor y apoyo incondicional que nuevamente me brindaron en este camino. Sientan este logro como suyo.

CONTENIDO

• Resumen.....	4
• Antecedentes.....	5
• Marco de referencia.....	14
• Justificación.....	17
• Hipótesis.....	18
• Objetivo.....	18
• Material y métodos.....	19
• Resultados.....	22
• Discusión.....	28
• Conclusiones.....	29
• Bibliografía.....	30
• Anexo.....	33

RESUMEN

El choque es un estado en el que la circulación no puede entregar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos, lo que resulta en la disfunción celular. La diferencia de presiones de dióxido de carbono a nivel venoso y arterial (ΔPCO_2) ha sido estudiada desde hace varios años en pacientes con estado de choque, encontrando que un delta $>6\text{mmHg}$, se relaciona inversamente con el índice cardiaco; posteriormente se describió otro marcador de hipoperfusión tisular, la relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre el contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-v)O}_2$) relacionando un valor >1.4 como un marcador más fiable de metabolismo anaeróbico global.

El objetivo de este trabajo de investigación es determinar la correlación que existe entre la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ como índice de pronóstico de mortalidad a 28 días en pacientes que ingresan con estado de choque a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Se incluyeron a 20 pacientes que ingresaron con estado de choque, diez de tipo séptico, seis de tipo hipovolémico, tres de tipo cardiogénico y un tipo de choque mixto. Se realizó toma de gasometrías tanto arterial como venosa, de manera seriada a las 0, 6, 12 y 24 horas a partir del ingreso de cada paciente, se registraron parámetros de hipoperfusión tisular clásicos y se calcularon el ΔPCO_2 , y $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$. Se presentó una mortalidad general del 70%. Se encontró una relación independiente de la edad y el ΔPCO_2 con la mortalidad a 28 días.

ANTECEDENTES

El estado de choque es "un síndrome precipitado por un trastorno de la perfusión sistémica que conduce a la hipoxia celular generalizada y disfunción de órganos vitales."¹ Diversos conceptos se han agregado a la definición de éste desde hace varios años, Cerra (1983) a principios de la década de los ochenta, hizo hincapié en el desequilibrio del aporte y demanda de oxígeno en su definición: "una respuesta desordenada de los organismos a un balance inapropiado entre el aporte de sustrato y la demanda a nivel celular."²

La perfusión tisular eficaz, a diferencia de la perfusión tisular *per se*, es una cuestión importante. La perfusión tisular eficaz se puede alterar por una reducción global de la perfusión sistémica (gasto cardíaco) o por el aumento de la perfusión tisular ineficaz como resultado de una mala distribución del flujo de sangre o un defecto de uso sustrato a nivel subcelular.

El último consenso europeo (2014), define al estado de choque como un estado en el que la circulación no puede entregar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos, lo que resulta en la disfunción celular. El resultado es disoxia celular, es decir, la pérdida de la independencia fisiológica entre la entrega y el consumo de oxígeno, asociado con un aumento de los niveles de lactato. Algunos de los síntomas clínicos sugieren un deterioro de la microcirculación, incluyendo la piel moteada, acrocianosis, tiempo de llenado capilar lento y un aumento del gradiente de temperatura central a los pies.³

Así se puede considerar al choque como un peligro para la vida, una forma generalizada de insuficiencia circulatoria aguda asociada a la utilización inadecuada de oxígeno por las células, con una consecuente expresión clínica.

El estado de choque es una condición común en los cuidados críticos, que afecta a alrededor de un tercio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁴

El choque séptico, una forma de choque distributivo, es la forma más común de choque entre los pacientes en la UCI, seguido por choque cardiogénico e hipovolémico; el choque obstructivo es relativamente raro.⁵

En el estudio europeo *Ocurrencia de sepsis en pacientes gravemente enfermos II* (SOAP II) de 1,679 pacientes de UCI, el choque séptico fue la causa más frecuente de choque, que

representó el 62% de los casos, seguido por choque cardiogénico con un 17%, siguiendo el choque hipovolémico con el 16 % y en menor número el choque obstructivo con el 2%.⁶

El estado de choque resulta de cuatro potenciales, y no necesariamente exclusivos, mecanismos fisiopatológicos: hipovolemia (pérdida de fluidos internos o externos), mecanismos cardiogénicos (infarto agudo de miocardio, la etapa final de miocardiopatía, valvulopatías avanzadas, miocarditis, o arritmias cardíacas), mecanismo obstructivo (embolia pulmonar, taponamiento cardíaco, o neumotórax tensión), o mecanismos distributivos (sepsis severa o anafilaxia a partir de liberación de mediadores inflamatorios).⁵

Un diagnóstico de estado de choque se basa en signos clínicos, hemodinámicos y bioquímicos. Los signos clínicos de choque por lo general incluyen la hipotensión arterial (aunque esto no siempre está presente), asociado con signos de perfusión tisular alterada, visualizados a través de las tres ventanas del cuerpo: la ventana periférica (la piel que es fría, húmeda y azul, pálida o descolorida); la ventana renal (disminución de la diuresis: <0.5 ml/kg/hr); y la ventana neurológica (alteración mental caracterizado por obnubilación, desorientación y confusión).

En el paciente crítico, la incapacidad para mantener una adecuada perfusión de los órganos se traduce en una situación de disoxia celular, caracterizada por un aumento del metabolismo anaerobio con el fin de mantener la producción de ATP. Como consecuencia de este cambio de metabolismo aerobio a anaerobio, se produce un acumulo de biomarcadores como lactato, iones de hidrógeno y fosfatos inorgánicos en la célula.⁷

A lo largo de la historia han surgido diferentes maneras de clasificar y asignar los diferentes estados de choque, sin embargo, una clasificación basada en las características cardiovasculares, propuesta inicialmente en 1972 por Hinshaw y Cox, llegó a ser aceptada por la mayoría de los médicos.

Por ende, las categorías del estado de choque incluyen al choque hipovolémico, debido a una disminución de volumen de sangre que circula en relación con la capacidad vascular total, y que se caracteriza por una reducción de las presiones de llenado diastólico y de los volúmenes sanguíneos. El choque cardiogénico, caracterizado por una falla de la bomba cardíaca debido a la pérdida de la contractilidad miocárdica y de la función del miocardio o falla mecánica y estructural de la anatomía cardíaca y caracterizado por elevación de las presiones de llenado diastólico y volúmenes. El choque obstructivo extracardíaco, involucrando obstrucción al flujo en el circuito cardiovascular y caracterizado por deterioro

del llenado diastólico o una poscarga excesiva. El choque distributivo, causado por la pérdida de control vasomotor resultando en la dilatación arteriolar y venular (después de la reanimación con los fluidos), caracterizado por aumento del gasto cardíaco con disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS).

A pesar de este sistema de clasificación basado hemodinámicamente, es importante tener en cuenta la naturaleza mixta de la mayoría de las formas de choque clínico. El choque séptico se considera nominalmente una forma de choque distributivo; sin embargo antes de la reanimación con líquidos, un componente hipovolémico sustancial puede existir debido a la venodilatación y a la formación de un tercer espacio. Además, la depresión del miocardio en el choque séptico humano está bien documentada. Del mismo modo, el choque hemorrágico en modelos experimentales se ha vinculado a la depresión del miocardio y disfunción vascular. El choque cardiogénico generalmente se manifiesta con un aumento de las presiones de llenado ventricular. Muchos pacientes han recibido agresivamente diuréticos antes de la aparición del choque, por lo que pueden tener un componente de hipovolemia relativa. Finalmente, el choque por cualquier causa puede ocasionar un deterioro de la presión de perfusión coronaria, lo que resulta en un cierto grado de isquemia del miocardio y de la disfunción del mismo. Aunque existen cuatro categorías de choque basadas en el perfil hemodinámico, los estados de choque clínicos tienden a combinar los componentes de cada uno.⁸

Parámetros fisiológicos convencionales, tales como la presión arterial y los índices clínicos de la perfusión de los órganos regionales pueden ser indicadores insensibles de las alteraciones en la perfusión tisular y del flujo de la microcirculación. El aumento de la concentración de lactato en sangre en estado de choque es tradicionalmente atribuido a la glucólisis anaeróbica relacionada con la prestación inadecuada de oxígeno. En la acidosis metabólica relacionada con la perfusión, el déficit de base (DB) refleja la cantidad de base (mmol) requerida para retornar 1L de sangre entera a un pH normal, suponiendo que los valores fisiológicos de PaO₂, PaCO₂ y la temperatura sean normales. El grado y la duración de hiperlactacidemia, relacionados con la perfusión, el pH, y el déficit de base bajos, se han correlacionado con el desarrollo de insuficiencia orgánica y un pobre resultado. A pesar que después de la restauración de la presión arterial normal, los pacientes todavía pueden tener mala distribución significativa del flujo sanguíneo en órganos vitales, una condición denominada choque crítico. El aumento de la evidencia indica que la falta de homogeneidad en la circulación regional y la microcirculación desempeña un papel crucial en la patogénesis de la disfunción de órganos.⁹

El aporte de oxígeno a los tejidos depende fundamentalmente de dos factores, una presión de perfusión suficiente, y un transporte de oxígeno adecuado. El ajuste de estos dos parámetros fisiológicos facilita la restauración del equilibrio entre aporte y demanda celular de oxígeno, revirtiendo el proceso de anaerobiosis, por lo que en la guía de la reanimación hemodinámica, la normalización de los parámetros metabólicos de hipoperfusión se logra a través de la modificación de parámetros cardiovasculares, como son: la presión de perfusión del tejido y el flujo sanguíneo, junto con la hemoglobina, principal determinante del transporte de oxígeno.⁷

Dentro del estudio para el diagnóstico, pronóstico y respuesta a tratamiento del estado de choque se han valorado diversas variables clínicas y bioquímicas, de entre las cuales se mencionan las siguientes:

Presión arterial

Un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos no sólo depende del flujo sanguíneo, sino que también requiere una correcta presión de perfusión del tejido. Con valores de presión arterial media (PAM) por debajo de 60-65 mmHg, la vasculatura de la mayoría de los lechos tisulares pierde su capacidad de autorregulación, ocasionando una caída en la presión intravascular con ineficacia para mantener el flujo sanguíneo capilar.¹⁰

¿Cuál es el valor óptimo de PAM? Otros factores pueden influir en la vasculatura de cada paciente, como los valores crónicos de hipertensión arterial, con los consiguientes cambios adaptativos en la autorregulación del flujo en el tejido. Se dispone de pocos estudios en los que se exploren diferentes valores de PAM en la guía de reanimación, y en diferentes escenarios clínicos como la hipertensión arterial crónica.

En la conferencia del Consenso en Reanimación Hemodinámica de París (2006), se recomienda mantener una PAM de 65 mmHg en los pacientes en choque de cualquier etiología, excepto en las situaciones de hemorragia incontrolable en pacientes con trauma, recomendando mantener la PAM en 40 mmHg hasta que se controle la hemorragia; mientras que en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave sin hemorragia sistémica, se recomienda mantener la PAM por encima de 90 mmHg, hasta tener un monitoreo y asegurar una correcta presión de perfusión cerebral.¹¹

Es importante recordar que a pesar de que la cifra objetivo de PAM se mantenga en parámetros adecuados, no se asegura una correcta perfusión del tejido, por lo que dicha

variable ha demostrado ser poco sensible en la detección de hipoperfusión tisular, de forma que un valor normal de PAM no excluye la presencia de ésta.¹²

Por otra parte, Stern y colaboradores (1993) realizaron una evaluación sistemática de pacientes con hipovolemia y con una presión arterial sistólica menor de 95 mmHg asociado a la pérdida de sangre aguda, obteniendo resultados con una sensibilidad del 13% para la pérdida de sangre moderada y del 33% para la pérdida severa de sangre. Por tanto, los autores concluyeron que una presión arterial sistólica menor 95 mmHg no es una medida sensible para descartar la pérdida de sangre moderada o significativa.³

Transporte global de oxígeno

Debido a que uno de los principales objetivos en el manejo del estado de choque es asegurar un adecuado aporte de oxígeno a la célula para que ésta pueda desarrollar su actividad normal, la monitorización del transporte global de oxígeno (DO_2), como medida de flujo de oxígeno hacia los tejidos, ha sido uno de los parámetros más estudiados en situaciones de afección crítica.

El DO_2 está determinado por el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno (CaO_2), este último depende principalmente de la hemoglobina (Hb) y de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2). De estos tres factores, el más sujeto a cambios a corto plazo como mecanismo compensador es el GC. Por lo que la mayoría de las intervenciones encaminadas a incrementar el DO_2 , se hacen mediante el incremento del GC.

Shoemaker (1993) detectó una mayor supervivencia de los pacientes que presentaban valores de DO_2 más elevados, tanto en pacientes sometidos a un estrés quirúrgico, como en situaciones de falla cardiovascular relacionada con la sepsis.

Diferentes grupos, en los años ochenta y noventa, llevaron a cabo trabajos en los que se guió la reanimación según un valor de DO_2 preestablecido, normalmente $600 \text{ mlO}_2/\text{min}/\text{m}^2$, con resultados variables.⁷

A pesar de los buenos resultados en la reanimación guiada por los valores de DO_2 en la población del estudio de Shoemaker, todavía quedan interrogantes sobre la utilidad de este parámetro en otras poblaciones de pacientes críticos, debido a que desde el punto de vista fisiopatológico, se puede plantear una serie de dudas sobre su utilidad clínica. La cantidad de oxígeno que llega a la célula depende de factores centrales y periféricos.

Los factores centrales se resumen en el concepto de DO_2 (GC, Hb y SaO_2). Los factores periféricos comprenderían la redistribución del GC a los diferentes órganos y la regulación

local de la microcirculación, determinada principalmente por el control autónomo del tono vascular y las respuestas humorales locales de la microcirculación. Teniendo en cuenta que el DO_2 solo aporta información sobre este componente central de oxigenación, es una variable poco sensible en la práctica clínica, ya que puede fracasar en detectar anomalías en la perfusión regional. Por tanto, su aplicación para guiar un protocolo de reanimación es, probablemente, simplista, más aún en pacientes sépticos, en los que existe un mayor grado de disfunción y heterogeneidad de la microcirculación.¹³

Saturaciones venosas de oxígeno (central y mixta)

La oxigenación venosa mezclada o mixta (SvO_2) es un indicador aislado de la adecuación del transporte de oxígeno global (DO_2), puesto que representa la cantidad de oxígeno que queda en la circulación sistémica después de su paso por los tejidos.¹⁴

La mejora de la supervivencia evidenciada en pacientes sépticos que fueron tratados según objetivos terapéuticos basados en la medida de la saturación venosa de oxígeno, ha reavivado el interés por esta monitorización.¹⁴

Rivers y colaboradores (2001), demostraron que la terapia temprana dirigida por metas (TTDM), destinada a aumentar la saturación venosa central de oxígeno ($ScVO_2$) a 70%, se asoció con un mejor resultado que el de un protocolo de tratamiento diferente que no aplicó esta medida para guiar la terapia. En su estudio, los valores medios basales de $ScVO_2$ fueron de 49 y 48% para los grupos de control y TTDM, respectivamente.¹⁴

Dos ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos recientes, el ProCESS y el ARISE, fallaron para reproducir resultados similares. En estos estudios, los pacientes tenían una menor mortalidad y mayores valores medios basales de $ScVO_2$ (71% para el ProCESS y el 73% de ARISE) en comparación con el estudio de Rivers.^{15, 16}

Incrementos en el consumo de oxígeno (VO_2) o un descenso de la Hb, GC o SaO_2 resultan en un descenso de la SvO_2 . La reducción del GC o un excesivo VO_2 puede ser parcialmente compensado por un aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, lo que normalmente se traduce en una reducción de la SvO_2 .

Los valores de SvO_2 menores del 60-65% en el enfermo agudo deben alertar sobre la presencia de hipoxia tisular o perfusión inadecuada y por otra parte un valor normal no garantiza una oxigenación adecuada en todos los órganos si la vasorregulación es anormal. Así pues, dado su carácter global, la SvO_2 no está exenta de algunas de las limitaciones que presentaba la medición del DO_2 , ya que no tiene la capacidad de valorar un déficit local de perfusión.

Las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* ha reconocido recientemente la diferencia numérica entre la SvO₂ y la SvcO₂ recomendando una SvO₂ del 65% y una SvcO₂ del 70% en la resucitación de pacientes con sepsis grave y choque séptico.⁷

Lactato

La hiperlactatemia está presente en casos de insuficiencia circulatoria aguda, lo que indica un metabolismo anormal. El valor de corte habitual es de 2 mEq/L (o mmol/L), pero los niveles de lactato de >1,5 mmol/L en los pacientes con choque séptico se asocia con una mayor mortalidad.¹⁷

Incluso se ha demostrado una relación entre la concentración de lactato y una situación de dependencia entre el transporte y consumo de oxígeno y la presencia de valores bajos de SvcO₂. Estas observaciones han conducido al concepto de que la concentración de lactato elevada indica hipoxia tisular y metabolismo anaerobio.¹⁴

Aunque en general el aumento de los niveles de lactato está asociado con la fosforilación oxidativa anormal y la utilización inadecuada de oxígeno, otros mecanismos también pueden aumentar los niveles de lactato en presencia de la oxigenación tisular adecuada.¹⁸ Entre estos mecanismos se encuentran: a) aumento del ritmo glucolítico característico de situaciones de inflamación; b) disminución del aclaramiento hepático del lactato, como se ha descrito en pacientes con sepsis, insuficiencia hepática, cirugía hepática o cirugía cardíaca; c) disfunción mitocondrial en el contexto de hipoxia citopática (empeoramiento de la función mitocondrial debida, p. ej., a la formación de óxido nítrico y peroxinitrito); d) empeoramiento de la función de la piruvato deshidrogenasa (necesaria para la entrada del piruvato en el ciclo de Krebs, cuya actividad se encuentra inhibida en la sepsis), y e) administración de fármacos, como antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídica, que inducen alteración de la función mitocondrial), metformina (particularmente en insuficiencia renal), adrenalina (que induce aumento de la glucólisis) e intoxicación por etilenglicol (artefacto de laboratorio), cianuro o metanol (que inhiben la cadena respiratoria).⁷

La conferencia de consenso internacional sobre monitorización hemodinámica en el estado de choque realizada en París en el 2006 estableció que el lactato es un marcador recomendado para el diagnóstico y determinación del estadio del choque. Aún considerando sus limitaciones, el lactato es un buen marcador subrogado de hipoperfusión tisular en el choque; la reducción progresiva de su concentración en sangre probablemente refleja la restauración del flujo sanguíneo de los órganos, por lo que la determinación de lactato es útil en pacientes con choque séptico.¹¹

Se ha confirmado la asociación entre el nivel de lactato sérico inicial y la mortalidad de forma independiente de los signos clínicos de disfunción orgánica en pacientes no sólo con sepsis grave, sino también aquellos en estado de choque cardiogénico.¹⁹

Una disminución temprana en los niveles de lactato en la sangre puede indicar la resolución de la hipoxia tisular global y se ha asociado con una tasa de disminución de la mortalidad.²⁰

La determinación de la concentración de lactato es económica y reproducible. La comprensión por parte del médico de la fisiología del metabolismo del lactato permitirá una correcta interpretación del significado de la elevación de su concentración. Como cualquier otro método de monitorización, no es la determinación *per se* del lactato, sino la respuesta del médico ante esa variable, el factor que puede tener un impacto en el resultado.

La fuente fisiológica de la generación del lactato durante la sepsis, sigue siendo un tema de debate e investigación. Los datos sugieren que otras posibles causas no hipóxicas podrían contribuir a hiperlactatemia asociada a sepsis. Así, estudios en humanos han fracasado a menudo para mostrar una relación entre hiperlactatemia y cualquier indicador de hipoxia tisular u otros índices de alteración de la oxigenación celular.²¹

Déficit de Base

El déficit de base es la cantidad de base, en milimoles (mmol), requerida para retornar un litro de sangre arterial a un pH de 7.40. Con el tiempo, esta valoración de la acidosis metabólica se ha incorporado a la información estándar que es reportada de un análisis de rutina de gases en sangre. El déficit de base se ha defendido como un marcador de la suficiencia de la reanimación. El metabolismo anaeróbico resulta en la acumulación de ácido láctico, y el déficit de base ha demostrado que se correlaciona con lactato sérico en modelos de choque.²²

Varios estudios han identificado ya, el empeoramiento del déficit de base (DB) como un indicador de mayor necesidad de transfusión. Además, el DB se ha asociado con una mayor mortalidad, una estancia hospitalaria y estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) más prolongadas, una mayor incidencia de complicaciones relacionadas con el choque como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal, trastornos de coagulación y falla orgánica múltiple. El DB, se puede evaluar de una manera rápida y fácil, por lo que está disponible en cuestión de minutos después de su ingreso al servicio de urgencias.²³

En su estudio Davis y colegas (1996) definieron y analizaron cuatro clases diferentes de choque en relación a los valores del déficit de base. La clase I (no choque) se define por una DB de no más de 2 mmol /L, la clase II (choque leve) por un DB de más de 2.0 a 6.0 mmol

/L, la clase III (choque moderado) por un DB de más de 6.0 a 10.0 mmol /L, y la clase IV (choque severo) por un DB de más de 10 mmol /L, con lo que se ha realizado una propuesta para la validación de la nueva clasificación basada en el déficit-base a la actual clasificación ATLS de choque hipovolémico.²⁴

El DB y los valores de lactato al ingreso, presentan utilidad similar como indicador pronóstico del paciente crítico, aunque la evolución de los lactatos en las primeras 48 horas se ha demostrado superior a la evolución del DB, dado que pueden aparecer o agravarse otros trastornos determinantes del DB diferentes de la hipoxia celular. Cuando la hiperlactatemia no se acompaña de alteración en el DB, deberán descartarse otras causas de elevación de lactato diferentes de la hipoperfusión tisular.

El uso del DB de manera aislada disminuye su efectividad, mientras que en combinación con otro marcador como el lactato, ha mostrado ser un determinante adecuado de hipoperfusión tisular.

MARCO DE REFERENCIA

Estos parámetros de estado de choque, han sido estudiados de manera aislada y/o conjunta en diversos estudios. Sin embargo, hasta el momento no se ha logrado delimitar cuál o cuáles en conjunto, de los comentados anteriormente, podría tener el mejor perfil para ser usado como herramienta diagnóstica y de monitoreo de la respuesta al tratamiento en los diferentes escenarios clínicos del estado de choque.

Hace más de 25 años se comenzó a estudiar la diferencia venoarterial de presión de dióxido de carbono como indicador de hipoperfusión tisular²⁸ en pacientes con choque cardiogénico, en pacientes postoperados que presentaron complicaciones, en pacientes postoperados de cirugía de corazón, y sobre todo en pacientes con choque séptico, en donde existe un mayor número de estudios con este marcador. En la mayoría de los ensayos se encontró una relación inversamente proporcional del delta venoarterial de presión de dióxido de carbono (ΔPCO_2) con el gasto cardiaco, determinando un valor de corte por arriba de 6mmHg en el gradiente, para relacionarlo con un estado de bajo gasto cardiaco.

Posteriormente a principios de este siglo, en el año 2002, Mekontso-Dessap³⁰, estudió la relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre el contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-v)O}_2$) determinando una relación por arriba de 1.4 como valor de corte para inferir un estado de metabolismo anaerobio, lo que la postulaba como un marcador más específico de la presencia de hipoperfusión tisular, secundaria a un estado de choque.

Diferencia veno-arterial de PCO_2

La diferencia de carbono venoarterial dióxido (ΔPCO_2), que mide la diferencia en la presión parcial de dióxido de carbono (pCO_2) entre la sangre venosa mixta o central y la sangre arterial, es un marcador que se puede utilizar para identificar pacientes que están infra reanimados. Los valores por arriba de 6 mmHg sugieren un flujo insuficiente de sangre en los tejidos, incluso cuando la ScvO_2 es $>70\%$.³

Debido a que el CO_2 es cerca de 20 veces más soluble que el O_2 , la probabilidad de que este difunda fuera de los tejidos isquémicos y dentro del efluente venoso es mayor, por lo que es un marcador muy sensible de hipoperfusión. Por lo tanto, en situaciones en las que existe una barrera de difusión de O_2 (como resultado de capilares no funcionales y obliterados), enmascarando una pobre extracción de oxígeno (IEO_2) y un incremento del

débito de O_2 tisular, el CO_2 aún difunde hacia el efluente venoso, desenmascarando el estado de baja perfusión cuando se evalúa la diferencia venosa-arterial de CO_2 .²⁵

El CO_2 del tejido representa el equilibrio entre la producción y la eliminación local; por lo tanto, un valor a la alza probablemente refleja una disminución en el flujo sanguíneo local en lugar de un aumento de la producción local de CO_2 . Cuando se asocia con CO_2 arterial, el CO_2 del tejido permite la determinación de la pendiente o la brecha de PCO_2 , que está inversamente relacionada con la proporción de capilares perfundidos.

Existen defectos en la extracción de oxígeno que podrían estar relacionados con trastornos graves de la microcirculación, daños a nivel mitocondrial y/o deterioro de la respiración celular, que resulta en la mayoría de los casos de los valores elevados de $ScVO_2$ o SvO_2 . Después de la reanimación temprana, la $ScvO_2$ puede, por tanto, no ser suficiente para guiar la titulación de la carga de líquidos y vasopresores. Varios estudios ya han demostrado que la diferencia de dióxido de carbono venosa-arterial y el índice cardíaco (IC), se correlacionan inversamente en caso de falla circulatoria séptica y no séptica.²⁶

Nevière (2002) confirmó que el aumento del ΔPCO_2 se debió principalmente a la disminución del gasto cardíaco, debido a que $DPvaCO_2$ se incrementó en hipoxia isquémica pero no en la hipoxia hipóxica para el mismo grado de oferta-dependencia de O_2 .²⁷

El ΔPCO_2 puede ser influenciado no sólo por el gasto cardíaco, sino por otros factores que rigen la producción de CO_2 y la eliminación de éste. Aunque el choque séptico es caracterizado típicamente por un estado hiperdinámico, un aumento en el ΔPCO_2 también se puede observar en los pacientes sépticos con hipoperfusión sistémica. Esto podría ser debido a varios factores; en primer lugar, el gasto cardíaco no siempre se eleva en el choque séptico, ya que tanto la precarga ventricular y la contractilidad miocárdica pueden estar deprimidas. En segundo lugar, la producción total de CO_2 (VCO_2) suele estar elevada en relación con el estado hipermetabólico. En tercer lugar, el CO_2 puede ser también generado por el *buffering* de los ácidos, ya que el choque séptico se caracteriza también por la acidosis láctica. En cuarto lugar, la eliminación de CO_2 por los pulmones puede ser alterada por un episodio de insuficiencia respiratoria relacionada con sepsis.²⁸

La diferencia del contenido arteriovenosa de oxígeno ($CavO_2$) está influenciada por el gasto cardíaco y VO_2 . En los estados de bajo flujo, la relación de extracción de oxígeno (IEO_2) por lo general se incrementa de manera que la diferencia del contenido de oxígeno de sangre venosa mixta (CvO_2) es baja. Sin embargo, en el choque séptico, las posibilidades de ampliación del $CavO_2$ pueden estar limitadas por el deterioro de la capacidad de extracción de oxígeno de los tejidos. La relación entre estos parámetros y la gravedad del choque

séptico no está bien definida. El VO_2 podría estar relacionado con la supervivencia de acuerdo a algunos autores, mientras que el valor pronóstico del ΔPCO_2 no se ha estudiado adecuadamente en el choque séptico.²⁸

Relación de la Diferencia de Presión Venoarterial de Dióxido de Carbono sobre Contenido Arteriovenoso de Oxígeno

En el manejo de los pacientes críticos en estado de choque, el diagnóstico de la hipoxia tisular global tiene importantes implicaciones, requiriendo del uso de monitoreo invasivo con catéter de Swan Ganz u otro tipo de dispositivos para la determinación de saturación de oxígeno de sangre venosa mixta o central y las presiones de dióxido de carbono. Desafortunadamente, ni parámetros derivados del O_2 ni del CO_2 han demostrado ser de gran valor en la detección y seguimiento de la hipoxia tisular global.

Cuando se presenta un estado de hipoxia tisular, una disminución en el consumo global de O_2 se asocia con una disminución en la producción aeróbica de CO_2 , mientras que debe ocurrir una producción anaeróbica de CO_2 , principalmente a través del tamponamiento del exceso de protones por iones de bicarbonato.²⁹ Por esta razón, la reducción de la producción total de dióxido de carbono (VCO_2) debe ser menor que la disminución del consumo de oxígeno (VO_2). En otras palabras, la relación VCO_2/VO_2 (cociente respiratorio) debe aumentar.

De acuerdo con la ecuación de Fick, el VO_2 es igual al producto del gasto cardiaco y la diferencia de contenido arteriovenoso de O_2 ($C(a-v)O_2$). Del mismo modo, el VCO_2 es igual al producto del gasto cardiaco y la diferencia del contenido venoarterial de CO_2 . Por tanto, el cociente respiratorio es igual a la relación de la diferencia venoarterial de CO_2 sobre el contenido arteriovenoso de O_2 ($\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$).

En los rangos fisiológicos, la tensión de CO_2 está relacionada linealmente con el contenido de CO_2 (parte pendiente de la curva de disociación del CO_2). A este respecto, bajo condiciones de metabolismo anaeróbico, el aumento en el cociente respiratorio debe reflejarse por el aumento de la relación $\Delta PCO_2/C(a-v)O_2$.³⁰

Una posible ventaja de este indicador sobre el lactato, es que parece tener un cambio más rápido en relación a la respuesta por los tratamientos iniciados; y a diferencia del lactato, sería un marcador puro de metabolismo anaeróbico durante la sepsis.³¹

JUSTIFICACIÓN

Debido a las alteraciones del paciente crítico en estado de choque y sus múltiples presentaciones clínicas, los valores normales de algunos parámetros clásicos de perfusión tisular como el lactato, el déficit de base y la saturación venosa de oxígeno, siendo éstos, los más frecuentemente usados, no garantizan una adecuada oxigenación tisular, ni la ausencia de un metabolismo anaerobio. Por otra parte, la persistencia de valores anormales de estos marcadores, a pesar de un adecuado tratamiento, pueden estar presentes por diversas causas, por ejemplo, la disminución en el aclaramiento del lactato, secundario a una falla hepática, o en el tipo de choque séptico con un estado hiperdinámico en el que no se presenta disminución en el valor de la SvO₂, lo que puede ocasionar un desfase entre las intervenciones terapéuticas y los resultados esperados, dando como consecuencia la toma de decisiones erróneas en el tratamiento como una infra o sobre reanimación en este grupo de pacientes.

La diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono (ΔPCO_2) y la relación de esta misma sobre el contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) valorados en este trabajo de investigación, han arrojado resultados interesantes en estudios previos, donde se ha planteado que estos indicadores tienen un perfil dinámico más cercano a la respuesta del paciente al tratamiento.

Es por eso que la determinación de estos marcadores de metabolismo anaerobio puede ser de gran ayuda para diagnosticar un estado de hipoperfusión tisular, a pesar de tener otros parámetros clínicos y bioquímicos dentro de la normalidad. De igual manera, son útiles para guiar la reanimación de pacientes en estado de choque, así como la evaluación de éstos en un tiempo determinado.

HIPÓTESIS

Si los pacientes en estado de choque con una relación de $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ mayor de 1.4, mueren más que los pacientes que presentan dicha relación menor de 1.4; entonces se podría determinar que una $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ incrementada se asocia a mayor mortalidad.

OBJETIVO

Determinar la correlación que existe entre la Relación de la Diferencia de Presión Venoarterial de Dióxido de Carbono sobre el Contenido Arteriovenoso de Oxígeno ($\Delta PCO_2/Ca-vO_2$) , como indicador pronóstico para mortalidad a 28 días en pacientes que ingresan en estado de choque a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Objetivos secundarios

Determinar la correlación que existe entre la Diferencia de Presión Venoarterial de Dióxido de Carbono (ΔPCO_2), como indicador pronóstico para mortalidad a 28 días en pacientes que ingresan en estado de choque a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Determinar si estos marcadores tienen una respuesta más rápida después de iniciar un tratamiento para el estado de choque sobre otros indicadores clásicos de hipoperfusión tisular como el lactato.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un ensayo clínico abierto, comparativo, analítico y prospectivo.

Este estudio no requiere de consentimiento informado, debido a que los procedimientos que se realizan son los propios establecidos para el manejo de los pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva.

Ubicación temporal y espacial

El estudio se realizó en un periodo comprendido de febrero a julio del año 2015. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de estado choque de cualquier tipo, quienes fueron ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español en la Ciudad de México.

Criterios de ingreso

- Pacientes mayores de dieciocho años que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de estado de choque.
- Pacientes que cuenten con catéter venoso central en posición adecuada corroborada por toma de radiografía portátil de tórax.

Criterio de eliminación

No contar en su totalidad con las muestras de los tiempos establecidos, a excepción de que hayan fallecido dentro de las 24 horas posteriores a su ingreso.

Descripción operativa del estudio

Una vez que se indentificaron a los pacientes con un estado de choque que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva, fueron seleccionados los que contaban con catéter venoso central, se corroboró posición adecuada de éste mediante radiografía portátil de tórax.

Se registraron diferentes variables como género, edad, peso, talla, diagnóstico de ingreso, tipo de choque, SAPS III, tiempo de hospitalización previo al ingreso a la UTI.

Estudios de laboratorio como bilirrubinas totales, plaquetas, creatinina o gasto urinario, FiO_2 en caso de ventilación mecánica, así como Estado de Coma de Glasgow, fueron necesarios para determinar el SOFA de ingreso.

Se realizó la toma de muestras sanguíneas, tanto arterial como venosa, las cuales fueron procesadas posteriormente en un gasómetro (ABL 800 FLEX) en los tiempos establecidos. El Tiempo 0 fue inmediatamente después de corroborar la posición del catéter venoso central, el Tiempo 1 fue después de seis horas de haber tomado las primeras muestras. El Tiempo 2, posterior a 12 horas de haber tomado las primeras muestras y por último el Tiempo 3, que fue 24 horas después de la toma de las primeras muestras.

Durante cada tiempo se llevó un registro de las variables estudiadas: frecuencia cardiaca, presión arterial media, temperatura, presión venosa central, uso de medicamentos aminérgicos y su dosis, uso de ventilación mecánica, y los diferentes valores gasométricos para el cálculo de los marcadores estudiados (PaO_2 , $PaCO_2$, $SaO_2\%$, PvO_2 , $PvCO_2$, $SvO_2\%$, Hb) pH, HCO_3 , junto con el lactato y el déficit de base. A las 24 horas de estancia, se tomaron los parámetros correspondientes para estimar el nuevo puntaje de SOFA.

Se cuantificó el balance hídrico en las primeras 24 horas dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos, así como el tiempo total en horas de ventilación mecánica invasiva y el tiempo total en horas de la estancia en la UTI.

Se llevó a cabo el registro de las diferentes fechas y horas de egreso de la UTI y del hospital, en caso de ser así. Para estos pacientes se dio seguimiento hasta el día 28 a partir de su ingreso a la UTI para documentar su estado de vivo o muerto, a través de comunicación telefónica con su médico tratante durante su hospitalización o con los familiares en caso de ser necesario.

Análisis estadístico

Para las variables cuantitativas con distribución normal, se usaron como medidas de tendencia central y dispersión, la media y la desviación estándar respectivamente; si no tenían distribución normal, se usaron la mediana y el rango intercuartil. Las variables cualitativas, se resumieron en frecuencias y porcentajes. Para la estadística inferencial se usaron las prueba de "t" de *Student*, el coeficiente de correlación de *Pearson* como pruebas paramétricas; de lo contrario se usó "U" de *MannWhitney* y el coeficiente de correlación de *Sperman*. La asociación entre variables cualitativas se analizaron con *chi* cuadrada.

Debido al riesgo de error B, se considero una significancia estadística con un valor de p igual o menor a 0.2. Se realizo un análisis univariado de los valores significantes y posteriormente un análisis multivariado.

Se realizaron la pruebas estadísticas de *Wicolxon* y análisis de *Friedman* para determinar la diferencia que hubo entre las mismas variables en los diferentes tiempos del estudio.

RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional prospectivo en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Español de México, bajo la autorización del comité de ética.

Un total de 20 pacientes fueron incluidos en el estudio, diez hombres y diez mujeres, durante un periodo de seis meses, donde se obtuvo una mortalidad global del 70% al día 28, ocho hombres (57%) y seis mujeres (43%). En la Tabla 1 se muestran los datos demográficos, la mortalidad esperada por puntaje de SAPS III, el tiempo de hospitalización previo al ingreso a la UTI, tiempo de ventilación mecánica invasiva y de estancia en la UTI, así como el balance hídrico en las primeras 24 horas de su manejo en UTI, donde solamente se encontró diferencia estadísticamente significativa para el rubro de edad ($p= 0.002$) con una mediana de 49 años (RIQ 37-58) para los pacientes vivos y de 79 años (RIQ 66-89) para los pacientes muertos al día 28.

Tabla 1. Características de los pacientes.

VARIABLE	VIVOS	MUERTOS	<i>p</i>
Edad	49 (37-58)	79 (66-89)	0.002
Género H/M (%)	2/4 (33/67)	8/6 (57/43)	0.33
Tiempo previo al ingreso a UTI hrs., ±DS	6 ±8	90 ±187	0.3
SAPS III	59 (48-71)	70 (65-89)	0.07
Mortalidad esperada por SAPS III %	34 (16-56)	59 (47-83)	0.06
Balance hídrico en las primeras 24 hrs. ml	2673 (1080-7200)	3109 (1892-4679)	0.8

Los valores son mostrados en media con desviación estándar (DS) y medianas con rango intercuartil (RIQ).

Significancia estadística con $p<0.2$.

Continuación Tabla 1.

VARIABLE	VIVOS	MUERTOS	p	p*
SOFA al ingreso	9.5 (6.5-10)	9 (7.3-12)	0.93	
Cardiovascular	3 ±1.6	3 ±1	0.9	
Respiratorio	1 ±1.2	2 ±1.4	0.19	
Renal	1 (0-2.5)	1.5 (0-2.3)	0.8	
Hepático	1 (0.8-2)	0 (0-1)	0.06	
Hematológico	1.5 (0-3.3)	0 (0-1.3)	0.11	
Neurológico	1 ±1.2	1 ±1.6	0.22	
SOFA a las 24 hrs	7.5 (4.3-9.3)	8 (6-15)	0.3	0.7
Cardiovascular	3 ±1.6	3 ±1.5	0.9	1
Respiratorio	0 (0-1)	2 (0-2)	0.052	0.7
Renal	0 (0-2.5)	1 (1-2)	0.25	0.15
Hepático	0.2 ±0.4	0.9 ± 0.7	0.04	0.8
Hematológico	2 (0-3)	0 (0-3)	0.6	0.07
Neurológico	0.5±1.3	1.8 ±1.7	0.12	0.24
Tiempo VMI hrs, ±DS	39 ±52	61 ±94	0.6	
Estancia en UTI, hrs.	104 (40-153)	85 (67-145)	1.0	

Los valores son mostrados en media con desviación estándar (DS) y medianas con rango intercuartil (RIQ).

Significancia estadística con $p < 0.2$.

*Prueba estadística de contraste de Wilcoxon entre el SOFA de ingreso y a las 24 horas, con significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

En el puntaje de SOFA, solo el rubro de Hepático a las 24 horas, tuvo diferencia significativa entre vivos y muertos ($p = 0.04$), el resto del puntaje SOFA por órganos y sistemas, así como el puntaje total, no presentaron significancia estadística al ingreso ni a las 24 horas. Tabla 1.

Se realizó un análisis secundario entre el SOFA de ingreso y el SOFA a las 24 horas, con la prueba estadística de *Wilcoxon*, no encontrando significancia estadística en la diferencia de ambos puntajes, con una p de 0.7 para el SOFA total, como se puede ver en la continuación de la Tabla 1.

En cuanto al tipo de choque diagnosticado al momento de ingresar a la UTI, diez pacientes sufrieron de choque séptico, siendo el mas frecuente en el estudio, tres pacientes sobrevivieron y siete fallecieron, contando para la mortalidad general en un 50%. En segundo lugar de frecuencia se encontró al choque hipovolémico, con seis pacientes, de los cuales cuatro fueron de origen hemorrágico y dos no hemorrágico, con tres defunciones y un 21.4% para la mortalidad general.

En tercer lugar de frecuencia, se encontró el choque cardiogénico, con tres casos de los cuales todos fallecieron, con una mortalidad de 21.4%. Se presento un caso de choque mixto (séptico y obstructivo), falleciendo dentro de las primeras 24 horas de su ingreso a la unidad.

No se encontró significancia estadística, entre la mortalidad a 28 días con algún tipo de choque en específico. Tabla 2.

Tabla 2. Tipo de Choque y relación con mortalidad a 28 días.

Choque	VIVOS n(%)	MUERTOS n(%)	p
Hipovolémico	3 (50)	3 (21.4)	0.3
Cardiogénico	0(0)	3 (21.4)	0.2
Distributivo*	3 (50)	7 (50)	1
Obstructivo	0(0)	0(0)	-
Mixto	0(0)	1 (7.1)	0.5

*Solo un tipo de choque distributivo, siendo el séptico.

Tabla 3. Variables hemodinámicas y de oxigenación tisular en los diferentes tiempos de estudio.

PARÁMETRO	TIEMPO 0			TIEMPO 1			TIEMPO 2			TIEMPO 3			P*
	VIVOS	MUERTOS	p	VIVOS	MUERTOS	p	VIVOS	MUERTOS	p	VIVOS	MUERTOS	p	
FC lpm	98 (72-114)	95 (76-108)	0.7	77 (62-105)	97 (75-109)	0.3	81 (62-95)	86 (69-110)	0.4	86 (67-103)	93 (80-106)	0.4	0.13
TAM mmHg	71 (56-93)	67 (64-79)	0.8	83 (65-90)	75 (70-80)	0.3	76 (71-86)	75 (71-82)	0.6	77 (71-81)	75 (73-85)	0.8	0.24
PaO ₂ /FiO ₂	470 (282-527)	266 (171-468)	0.25	426 (382-522)	264 (180-439)	0.053	403 (259-530)	298 (210-347)	0.2	448 (320-586)	273 (217-422)	0.054	0.9
pH	7.44 (7.38-7.47)	7.35 (7.29-7.40)	0.017	7.43 (7.35-7.45)	7.40 (7.25-7.42)	0.22	7.43 (7.40-7.46)	7.37 (7.29-7.43)	0.03	7.44 (7.41-7.46)	7.40 (7.32-7.44)	0.2	0.3
PaO ₂ mmHg	92 (80-143)	95 (67-107)	0.5	106 (77-213)	81 (70-100)	0.058	91 (73-101)	81 (68-103)	0.6	90 (75-104)	74 (68-93)	0.25	0.8
SvO ₂ %	69 (54-77)	66 (60-74)	0.9	78 (55-84)	68 (63-72)	0.21	71 (50-77)	67 (61-74)	0.9	72 (70-77)	72 (64-76)	0.5	0.5
DB mEq	-4.7 (-7,-2)	-5.6 (-10,-2)	0.5	-4.9 (-6.1,-1.7)	-7.3 (-12,-2.5)	0.28	-5 (-6,-3.5)	-6.2 (-8.5,-3.6)	0.4	-2.4 (-5 - 2)	-3.4 (-7.2,-0.5)	0.6	0.038
Lactato mmol	2 (1.4-2.4)	3 (1.7-5.4)	0.12	1.9 (1.1-3)	2.6 (1.5-7)	0.4	2.2 (1.1-3)	2.9 (1.2-6)	0.4	1.4 (1-2.5)	2.7 (1.5-5)	0.1	0.8
ΔPCO ₂ mmHg	4.2 (3.4-5.9)	6.4 (5.3-8.8)	0.04	3.5 (2.8-6)	6.3 (5.2-7.6)	0.058	5.1 (3.4-6.1)	5.6 (5-6.3)	0.36	4.3 (3.9-4.9)	4.8 (3.7-6.2)	0.3	0.4
Ca-vO ₂ ml	3.8 (3.1-5)	4.1 (2.3-5.2)	0.7	3.9 (2.5-5.1)	4.3 (3.5-5.0)	0.7	4.3 (2.1-6.4)	4.2 (3-5.8)	0.6	3.2 (2.8-4.5)	3.9 (3-4.7)	0.5	0.3
ΔPCO ₂ /Ca-vO ₂ mmHg/ml	1.1 (0.8-1.7)	1.5 (1.4-2.5)	0.08	1.0 (0.7-1.6)	1.5 (1.2-1.9)	0.12	1.17 (1.0-1.46)	1.3 (0.9-1.56)	0.7	1.3 (1.0-1.6)	1.4 (0.9-1.7)	0.6	0.4
Dosis Norepinefrina µg/kg/min	0.09 (0.007-0.19)	0.10 (0.03-0.43)	0.65	0.16 (0.1-0.24)	0.2 (0.1-0.43)	0.6	0.09 (0.02-0.27)	0.18 (0.06-0.34)	0.3	0.21 (0.008-0.3)	0.17 (0.07-0.4)	0.8	0.024
Dosis Vasopresina UI/min	0 (0-0.005)	0	0.23	0	0 (-0-0.01)	0.23	0	0 (0-0.025)	.15	0	0	0.3	0.6
Dosis Dopamina µg/kg/min	0	0	0.3	0	0	0.3	0	0	0.3	0	0	0.5	0.1

Los valores son mostrados en mediana con rango intercuartil (RIQ).

*Análisis de Friedman comparando la diferencia de los cuatro tiempos, con significancia estadística con valor de p<0.05.

El registro de las variables clínicas hemodinámicas y parámetros bioquímicos de oxigenación tisular, medidos por gasometrías arteriovenosas, desde el Tiempo 0 al Tiempo 3, se muestran en la Tabla 3.

En el Tiempo 0, la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, obtuvo una mediana de 1.1 (RIQ 0.8-1.7) en los pacientes vivos y de 1.5 (RIQ 1.4-2.5) en pacientes muertos, con significancia estadística ($p=0.08$). En el grupo de pacientes muertos, la mediana del ΔPCO_2 fue de 6.4 (RIQ: 5.3-8.8) y en el lactato de 3mmol (1.7-5.4) a comparación con los pacientes vivos con ΔPCO_2 de 4.2 (RIQ: 3.4-5.9), y de lactato con 2mmol (1.4-2.4) presentando diferencia estadísticamente significativa en ambas variables de ($p=0.04$) para el ΔPCO_2 y p de 0.12 para el lactato en relación con mortalidad a 28 días. El pH presentó diferencia significativa con p de 0.017.

No hubo diferencia significativa en otros parámetros de metabolismo anaerobio e hipoperfusión tisular, como el déficit de base y la saturación venosa central de oxígeno, así como las dosis de los medicamentos de apoyo vasopresor, entre pacientes vivos y muertos en este primer tiempo.

Para el Tiempo 1 se encontró diferencia significativa en el ΔPCO_2 ($p=0.058$) y en la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ ($p=0.12$) con 3.5 (2.8-6) y 1.0 (0.7-1.6) en el grupo de pacientes vivos y ΔPCO_2 6.3 (5.2-7.6) y $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ 1.5 (1.2-1.9). También hubo significancia para la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p=0.053$) y la PaO_2 ($p=0.058$). En el resto de las variables en este tiempo no hubo significancia estadística.

En el Tiempo 2 de nuevo se encuentra diferencia significativa en la $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ΔPCO_2 ($p=0.2$) y en el pH de 7.43 (7.40-7.46) en el grupo de pacientes vivos y 7.37 (7.29-7.43) para los pacientes muertos con p de 0.03. La dosis de vasopresina tuvo diferencia estadística entre vivos y muertos (0.15). En este tiempo ya no se encontró diferencia importante de las variables estudiadas, aunque presentaron disminución en comparación con el Tiempo 0.

Para el Tiempo 3 encontramos significancia estadística en el pH con p de 0.2 y en los valores de lactato, 1.4 (1-2.5) en vivos y 2.7 (1.5-5) en pacientes muertos, con valor de p de 0.1. No se mostró una diferencia significativa en el resto de las variables medidas en este tiempo.

Se realizó el análisis de Friedman para determinar si hubo una diferencia significativa entre la misma variable en el transcurso de los cuatro tiempos. En el rubro de déficit de base hubo

una diferencia sinificante con p de 0.038, asi tambien en la dosis de Norepinefrina con valor p de 0.024.

Se recolectaron las variables que tuvieron significancia estadistica durante los cuatro tiempos y las variables generales, se agruparon para realizar un analisis multivariado en donde se mostro que en el Tiempo 0 la edad y el ΔPCO_2 tienen significancia estadistica con valores de p de 0.0001 y 0.046 respectivamente.

DISCUSIÓN

Dentro de los resultados se encontro que la mayoría de las variables que muestra significancia estadística son en el Tiempo 0, practicamente en el momento del ingreso de cada paciente, probablemente debido a que es el tiempo en el que presentan mayor gravedad.

En el análisis de Friedman, se encontro que hubo diferencia significativa en la dosis de Norepinefrina , así como en el deficit de base durante los cuatro tiempos, sin embargo ninguno de estas variables se asocio en forma independiente con la mortalidad, por lo que se puede inferir que el hecho de tener mayores dosis de vasopresor no es indicativo de tener mayor probabilidad de muerte en este estudio, lo mismo se puede asociar para el DB.

A diferencia de los estudios de Mekontso-Dessap³⁰ y Monnet³¹, encontramos mayor relacion del ΔPCO_2 con la mortalidad en comparación que con la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, sin embargo el tamaño de la muestra pudiera ser factor para no encontrar relación entre esta ultima y la mortalidad. Tampoco se encontro asociacion del lactato con la mortalidad, ni de otro parametro de hipoperfusión tisular como DB y SvO_2 .

Por ultimo en el analisis multivariado que se realizo para todas las variables que mostraron significancia estadística durante el estudio, solo la edad ($p=0.0001$) y el ΔPCO_2 ($p=0.046$) mantuvieron su significancia; por tal motivo estas variables se puede asociar de manera independiente con la mortalidad.

Es importante no olvidar que hay factores como el efecto Haldane que podrian disminuir la relación lineal de la presión de dióxido de carbono con el contenido arterial y venoso de este mismo.

CONCLUSIONES

Tanto el ΔPCO_2 , como la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, parecen ser marcadores de la presencia de metabolismo anaerobio secundario a probable hipoperfusión tisular, mientras otros mardaores se pueden mantener en la normalidad.

En este estudio el ΔPCO_2 , probablemente mantiene relación inversa con el gasto cardiaco, por los resultados que se obtuvieron.

Se requiere de un tamaño de muestra mayor para continuar valorando la posible relación del $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, con la mortalidad y su perfil para monitoreo del estado de choque.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fink MP: Shock: An overview. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, et al ed. Intensive Care Medicine, Boston: Little, Brown; 1991:1417-1435.
2. Cerra FB: Shock. In: Burke JF, ed. Surgical Physiology, Philadelphia: Saunders; 1983:497.
3. Maurizio Cecconi. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med (2014) 40:1795–1815.
4. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med 2006;34:589-97.
5. Simon R. Finfer, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D. Circulatory Shock. N Engl J Med 2013;369:1726-34.
6. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Eng J Med 62:779–789
7. J. Mesquida, X. Borrat, J.A. Lorente, J. Masip y F. Baigorri. Objetivos de la reanimación hemodinámica. Med Intensiva. 2011;35(8):499---50
8. Parrillo & Dellinger: Critical Care Medicine, 3rd ed. Copyright © 2007 Mosby, An Imprint of Elsevier.
9. Massimo Antonelli. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. Intensive Care Med (2007) 33:575–590.
10. Shapiro DS, Loiacono LA. Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. Crit Care Clin. 2010;26:285---93.

11. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007.
12. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007.
13. Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport: the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1990.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368---77.
15. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Eng J Med* 370:1683–1693.
16. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Eng J Med* 371:1496–1506.
17. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR (2012) Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock* 38:4–10.
18. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC (2013) Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive care.*
19. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD (2009) Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 37:1670–1677.
20. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC (2004) Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:1637–1642.

21. Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik and Rinaldo Bellomo Sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care* 2014, 18:503.
22. Chawla et al. Utilization of base deficit and reliability of base deficit as a surrogate for serum lactate in the peri-operative setting. *BMC Anesthesiology* 2010, 10:16.
23. Mutschler et al. Renaissance of base deficit for the initial assessment of trauma patients: a base deficit-based classification for hypovolemic shock developed on data from 16,305 patients derived from the TraumaRegister DGU® *Critical Care* 2013, 17:R42.
24. Davis JW, Parks SN, Kaups KL, Gladen HE, O'Donnell-Nicol S: Admission base deficit predicts transfusion requirements and risk of complications. *J Trauma* 1996, 41:769-774.
25. Vallet B., Pinsky M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive Care Med* (2013) 39:1653-1655.
26. Valle´e . Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* (2008) 34:2218–2225.
27. Neviere R, Chagnon JL, Teboul JL, Vallet B, Wattel F (2002) Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 30.
28. Jan Bakker, Veno-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest* 1992; 101:509-15).
29. Randall HM Jr, Cohen JJ (1966) Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol* 211:493–505.
30. Mekontso-Dessap. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* (2002).
31. Xavier Monnet, MD, PhD, et al. 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; 41:1412–1420).

ANEXO
Hoja de recolección de datos.

Datos del paciente	Variables	Tiempo 0 CVC	Tiempo 1 6hrs	Tiempo 2 12hrs	Tiempo 3 24hrs
No. Exp/Pac:	pH				
Edad	PaO ₂				
Genero	PaCO ₂				
Peso	SaO ₂ %				
Talla	PvO ₂				
Dx ingreso	PvCO ₂				
Dx egreso/defunción	SvO ₂ %				
Tipo de Choque	HCO ₃				
SAPS II	EB				
Fecha/hora ing hosp:	Hb:				
Fecha/hora ing UTI:	Lactato:				
Fecha/hora egreso UTI:	FiO ₂				
VM (si/no) Hrs VMI: Hrs VMNI:	FC				
Balance hídrico 24hrs:	PVC				
Vivo/muerto (UTI/Hosp/28dias) Fecha día 28:	Temperatura				
Procedimientos	TAM				
	Medicación vasoactiva/inotró- pica y dosis				
	Creatinina /gasto urinario				
Tel:	Plaquetas				
Medico tratante:	Bilirrubinas				
Notas:	Escala Coma Glasgow				