



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**NIVELES DEL DELTA DE CO₂ BASAL Y A LAS 6 HORAS DE LA
REANIMACIÓN DIRIGIDA POR METAS EN PACIENTES CON CHOQUE
SÉPTICO DEL SERVICIO DE URGENCIAS DEL HGM**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DE
URGENCIAS**

PRESENTA

DR. OZIEL ESPINOZA PÉREZ

Médico Residente de Tercer Año Medicina de Urgencias

DIRECTOR DE TESIS

DR. HUMBERTO FEDERICO HERNÁNDEZ MARTÍNEZ

ASESOR DE INVESTIGACIÓN

DR. LUIS DAVID SÁNCHEZ VELÁZQUEZ

JEFE SERVICIO DE URGENCIAS

DRA. GABRIELA ELAINE GUTIÉRREZ UVALLE

NOVIEMBRE 2015

México, D.F.



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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”
Distrito Federal

Dra. Gabriela Elaine Gutiérrez Uvalle
Jefe Servicio de Urgencias y Profesor Titular

Dr. Humberto Federico Hernández Martínez
Director de Tesis y Profesor Adjunto

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, bajo la dirección del Dr. Humberto Hernández Martínez, el asesoramiento estadístico del Dr. en C.M. Luis David Sánchez Velázquez y el apoyo administrativo de la Dra. Gabriela Gutiérrez Uvalle, Jefe del Servicio de Urgencias.

No de proyecto:

AGRADECIMIENTO

A mis padres:

Ya que si quieres cumplir tus sueños. Te recomiendo unos buenos padres, y tengo unos grandes padres.

ÍNDICE

I.	Resumen	8
II.	Antecedentes	11
III.	Planteamiento del problema	25
IV.	Justificación	27
V.	Hipótesis	28
VI.	Objetivo general	28
VII.	Objetivos específicos	28
VIII.	Metodología	29
IX.	Resultados	33
X.	Discusión	40
XI.	Conclusiones	44
XII.	Bibliografía	47
XIII.	Anexos	50

SIGLAS, ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
dCO₂	Dióxido De Carbono
HGM	Urgencias del Hospital General de
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
PVC	Presión Venosa Central
SIRS	
SDOM	Síndrome De Disfunción Orgánica Múltiple
UTI	Unidades De Terapia Intensiva
PAM	Presión Arterial Media
pO₂	Presión Parcial De Oxígeno
SatvO	Saturación Venosa De Oxígeno

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Tabla 1	Valores de gasometría venosa y arterial al ingreso	35
Tabla 2	Valores de gasometría venosa y arterial a las 6 horas	35
Tabla 3	Delta de CO ₂ al ingreso y a las 6 horas en quienes se lograron las metas de lactato, saturación venosa de oxígeno (SatvO) y ambas	38

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura</i>	<i>Descripción</i>	<i>Página</i>
Figura 1	Comorbilidades de los pacientes.	33
Figura 2	Focos infecciosos que dieron origen a sepsis.	34
Figura 3	Cifras de lactato promedio al ingreso y a las 6 horas de la terapia de reanimación dirigida por metas.	36
Figura 4	Delta de CO ₂ promedio al ingreso y a las 6 horas de la terapia de reanimación dirigida por metas ($p=0.001$).	37

I. RESUMEN

Antecedentes. La sepsis severa y el choque séptico conllevan una tasa de mortalidad superior a 50% y son la principal causa de muerte en los pacientes críticos. En México, el 27.3% de los internamientos en las unidades de terapia intensiva se deben a sepsis, con una mortalidad de 30.4%.

Objetivo general. Determinar los niveles del Delta de CO₂ basal y a las 6 horas de la reanimación dirigida por metas en pacientes con choque séptico del Servicio de Urgencias del HGM y su relación con la saturación venosa de oxígeno y el lactato sérico a las 6 horas.

Material y métodos. Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, en 32 pacientes mayores de 18 años en que ingresaron al Servicio de Urgencias con diagnóstico de sepsis grave. Al ingreso y a las 6 horas de la terapia dirigida por metas, a los pacientes se les realizó gasometría arterial y venosa con cuantificación de presión arterial y venosa de CO₂. Posteriormente se determinó la diferencia de la pCO₂ venosa-pCO₂ arterial (Delta de CO₂) al ingreso y a las 6 horas y se evaluó su relación con el cumplimiento de la meta de saturación venosa de O₂. Se utilizó para el análisis estadística descriptiva: Frecuencias, porcentajes, medias aritméticas, desviaciones estándar, intervalos mínimos- máximos. De la misma manera estadística inferencial: χ^2 , t de Student y t de muestras independientes.

Resultados: 18 pacientes eran femeninos (56.3%) y 14 masculinos (43.8%). La edad promedio de los pacientes fue 62.3 ± 11.4 años (rango 37-90 años). Las comorbilidades de los pacientes fueron: diabetes mellitus (12.5%), hipertensión arterial (3.1%), diabetes e hipertensión (18.8%), insuficiencia renal (25 %), insuficiencia hepática (28.1%), neoplasia (9.4%), múltiples comorbilidades (62.5%). Los focos que dieron origen a sepsis fueron: urinario 56.3%, abdominal 31.3%, pulmonar 25%, tejidos blandos 18.8% y múltiples focos en 25% de los casos. En el 87.5% de los pacientes se alcanzó la meta de

saturación venosa de oxígeno a las 6 horas, en el 40.6% se logró la meta de lactato venoso y en 34.4% se lograron ambas metas. Al ingreso, el valor promedio del Delta de CO₂ en los pacientes fue de 6.57 ± 4.5 , valor que disminuyó significativamente a las 6 horas posteriores a 3.37 ± 3.3 ($p=0.001$, t de muestras relacionadas). No se encontraron diferencias en el Delta de CO₂ entre los pacientes que lograron y no lograron las meta de SatvO₂, de lactato ó de ambas, ni entre géneros. El Delta de CO₂ fue significativamente menor en los pacientes cuyo foco séptico fue tejidos blandos en comparación con un origen distinto ($p<0.05$).

Conclusiones: Los pacientes con sepsis grave tienen un Delta de CO₂ elevado al ingreso, que se reduce significativamente con la terapia de reanimación dirigida por metas y es inferior en pacientes con foco séptico de tejidos blandos en comparación con otros focos sépticos.

PALABRAS CLAVE: Sepsis grave, Delta de CO₂, Foco séptico. Urgencias.

II. ANTECEDENTES

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos a pesar de los avances significativos en el cuidado de pacientes críticamente enfermos y a la amplia gama de antibióticos disponibles. ¹

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

En Estados Unidos se estima que ocurren 751 mil casos de sepsis por año, con una tasa de mortalidad de 26.6 %, lo que representa un costo de atención promedio por paciente de 22 100 dólares por enfermo, con un costo anualizado por el número de casos de 16.7 billones de dólares. ²

En México, Carrillo y colaboradores en un estudio epidemiológico que realizaron en 135 unidades de terapia intensiva de 24 estados de la república mexicana, encontraron una incidencia de 11,183 casos de sepsis al año, mientras que la mortalidad fue de 30.4 %. El 87 % de las muertes (2953 pacientes) se produjo en UTI públicas y el 13 % (449 enfermos) en privadas. En las UTI de instituciones públicas, el costo ascendió a 600 mil pesos mexicanos por paciente y en las UTI privadas a 1 870 000 pesos mexicanos, lo que representa, tomando en cuenta todos los casos incluidos en este estudio, una inversión total de más de 9 mil 769 millones de pesos por año (835 millones de dólares), y un costo promedio de atención por paciente de 73 000 dólares americanos. ³ Cuando la sepsis evoluciona a choque séptico y disfunción orgánica múltiple, su mortalidad llega a ser de 27 a 59 %, con estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos de atención. ³

La etiología de la sepsis difiere según el centro hospitalario o la unidad de terapia intensiva. Causas importantes de sepsis adquirida en la comunidad incluyen *E. coli*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*, incluso cada vez se han identificado mas casos de sepsis por microorganismos resistentes a antimicrobianos como el *S. aureus* resistente a metilcilina y los enterobacterias productoras de β -

lactamasas, metalo- β -lactamasas y carbapenemasas ⁴ Mientras que las comunes de sepsis intrahospitalaria incluyen: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Enterobacter* spp. En un estudio de casos en una UTI de Arabia Saudita el 60% de los casos se debió a infecciones adquiridas en el hospital, y el 40% fueron adquiridas en la comunidad. ⁵

En el estudio de Carrillo y cols. En 135 unidades de terapia intensiva de 24 estados de la república mexicana, el foco de infección más frecuente de sepsis fue abdominal en 47 % de los casos, seguida de pulmonar en 33 %, tejidos blandos en 8 % , renal en 7 % y otros en 5 % (neurrológico y osteoarticular). Las bacterias aisladas en 52 % correspondieron a gramnegativas, 38 % a grampositivas y 10 % a hongos. De las bacterias gramnegativas, las *Pseudomonas* se aislaron en 50 % de los casos, *Escherichia coli* en 30 %, *Proteus* en 10 %, *Acinetobacter* en 7 % y *Klebsiella* en 3 %. De las bacterias grampositivas, se aisló *Staphylococcus aureus* en 60 % de los casos, enterococos en 20 %, neumococos en 10 % y *Staphylococcus epidermidis* en 10 %. De los hongos, en 76 % se aisló *Candida albicans* y en 24 % especies no *albicans* de *Candida*. ³

DEFINICIONES IMPORTANTES

Antes de 1992 la definición de sepsis era confusa, incluso los términos infección, sepsis, septicemia y bacteremia se utilizaban como sinónimos. En 1992, con base en la revisión de Roger C Bone de las fases de la respuesta inflamatoria sistémica, el Colegio Americano de Tórax y la Sociedad de Medicina Crítica de Estados Unidos publicaron el consenso que definía a la sepsis y acuñaron el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo que permitió unificar criterios e iniciar las bases de la vigilancia y del tratamiento de la sepsis. ⁶

La sepsis es la respuesta sistémica del huésped ante una infección, que puede generar una reacción inflamatoria generalizada (SIRS) que a la larga puede inducir disfunción orgánica múltiple y tiene una finalidad eminentemente

defensiva. Esta reacción del organismo se produce como respuesta a la presencia de microorganismos patógenos (bacterias u hongos) y se caracteriza por la liberación de moléculas pro inflamatorias (citocinas).⁷

La sepsis severa, es aquella sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental.^{7,8}

El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada

reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.^{7,8}

El SIRS es una respuesta sistémica a una gran cantidad de estímulos, manifestada por dos o más de los siguientes criterios:

1. Frecuencia cardiaca > 90/min
2. Hiperventilación; frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO₂ menor de 32 mmHg
3. Leucocitos > 12,000 mm³, < 4,000 mm³ o >10% de bandas
4. Temperatura > 38°C o < 36°C.^{7,8}

El SIRS produce una inflamación endotelial generalizada, independientemente de la causa productora, lo que produce alteraciones y sintomatología locales y a distancia. No necesariamente es una infección, puede ser resultado de una quemadura o un traumatismo, por ejemplo, que cuando escapa de los mecanismos homeostáticos locales, se transforma en proceso sistémico. El SIRS puede autoperpetuarse generando daño tisular, el daño tisular mayor

respuesta inflamatoria y así sucesivamente, hasta llegar a la disfunción multiórganica.^{7,8}

Es la alteración de la función de órganos en un paciente críticamente enfermo en el que la homeostasia no puede mantenerse sin intervención. Se puede utilizar el término disfunción orgánica múltiple ya que implica un proceso continuo y dinámico en la pérdida de la función de un órgano, que va de menos a más, siendo la etapa final en la claudicación de la función de dicho órgano lo que denominamos disfunción. La reversibilidad de este síndrome y la mortalidad que le acompaña hace que se convierta en una entidad prioritaria en las UTI.^{7,8}

El síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) es un conjunto de síntomas y signos de patrón diverso, que se relacionan en su patogenia, están presentes por lo menos durante 24 a 48 horas y son causados por disfunción orgánica, en grado variable, de dos o más sistemas fisiológicos, con alteración en la homeostasis del organismo, y cuya recuperación requiere múltiples medidas de soporte avanzado.^{7,8}

DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

La sospecha clínica es lo principal para poder llegar al diagnóstico de sepsis e idealmente confirmarse con cultivos positivos en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) u otros sitios normalmente estériles. El diagnóstico debe hacerse oportunamente para poder instalar un tratamiento adecuado. Ante cualquier cuadro sugestivo de sepsis, se debe realizar estudio diagnóstico completo. En sepsis temprana se deben incluir hemocultivos (central y periféricos) y cultivo de líquido cefalorraquídeo. En sepsis tardía se debe incluir además urocultivo. En casos de infecciones localizadas (por ejemplo, osteoartritis), se debe cultivar el sitio de infección. Prácticamente cualquier problema puede presentarse como sepsis, debido a esto es importante que se realice una historia clínica y exploración física adecuadas, toma de biometría

hemática completa. Si bien no existe un biomarcador de sepsis ideal, existen múltiples estudios que apoyan la utilidad de procalcitonina y proteína C reactiva para el diagnóstico de sepsis.⁷⁻⁹

Se debe considerar el diagnóstico de sepsis cuando se cumpla uno o más de los siguientes criterios:^{8,10}

Variables generales

- Fiebre (temperatura mayor a 38.3°C)
- Hipotermia (temperatura menor de 36°C)
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto o mayor de dos desviaciones estándar del valor normal para la edad.
- Taquipnea
- Alteración del estado mental.
- Edema significativo o equilibrio hídrico positivo (mayor de 20 cc/kg durante más de 24 horas).
- Hiperglucemia (glucemia mayor a 140 mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (cuenta de leucocitos mayor de 12,000 mm³)
- Leucopenia (cuenta de leucocitos menor de 4,000 mm³)
- Cuenta de leucocitos normal con más de 10% de formas inmaduras.
- Proteína C reactiva plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal.
- Procalcitonina plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal.

Variables hemodinámicas

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica: <90 mmHg, presión arterial media: <70 o un descenso de la presión arterial sistólica mayor a 40 mmHg)
- Saturación venosa mixta de oxígeno >70%
- Índice cardiaco > 3.5 L/min/m²

Variables de disfunción orgánica

- Trombocitopenia (cuenta plaquetaria <100,000 mm³)
- Hipoxemia arterial (PaO₂ /FiO₂ <300)
- Oliguria aguda (gasto urinario <0.5 mL/kg/hora o 45 mmol/L al menos durante dos horas)
- Aumento de la creatinina mayor de 0.5 mg/dL
- Anormalidades de coagulación (INR >1.5 o aPTT >60 s)
- Íleo (en ausencia de obstrucción intestinal)
- Hiperbilirrubinemia (BT: >4 mg/dL o 70 mmol/L)

Variables de perfusión tisular

- Acidosis láctica (> 1 mmol/L)
- Disminución del llenado capilar o piel marmórea. ^{7,8,10}

Los criterios de severidad de sepsis son: a) Hipotensión inducida por sepsis. b) Lactato por arriba de los valores normales de laboratorio. c) Gasto urinario < 0.5 mL/kg/h durante más de 2 horas a pesar de una adecuada resucitación con líquidos. d) Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ < 250 en ausencia de neumonía. e) Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ < 200 en presencia de neumonía. f) Creatinina > 2 mg/dL, g) Bilirrubina total > 2 mg/dL, g) Plaquetas < 100,000 y h) Coagulopatía (INR > 1.5). ^{7,8,10}

TRATAMIENTO DE SEPSIS

Es fundamental que el médico identifique y trate a tiempo la sepsis, por ello se han realizado consensos para su definición y tratamiento. El último consenso se celebró en el 2012, por lo que en la actualidad el manejo de la sepsis se debe apegar a estas últimas guías, llamadas: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012. ⁸

A. Reanimación inicial

La reanimación inicial consiste en la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/L).⁸

Objetivos durante las primeras 6 h de reanimación son:

1. Presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg.
2. PAM > 65 mmHg.
3. Diuresis > 0.5 ml/kg/h.
4. Saturación de oxígeno (SatO₂) venosa central > 70%, o de sangre mixta al 65%

En pacientes con niveles elevados de lactato la reanimación debe destinarse a normalizar el lactato.⁸

Esta estrategia de tratamiento temprano dirigido a objetivos en las primeras 6 horas, ha reducido significativamente la mortalidad en 17.7% a 28 días (tasas de supervivencia, 75.2% vs. 57.5%, $p = 0.001$).¹¹

B. Antibioticoterapia

Las recomendaciones sobre antibiótico-terapia de las Recomendaciones Internacionales para el Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico son las siguientes:^{7,8}

1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque séptico y sepsis severa sin choque séptico debería ser el objetivo del tratamiento.

2a. En el tratamiento antiinfección empírico inicial debe incluirse uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables (bacteriano y/o fúngico o vírico) y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de sepsis.

2b. El régimen antimicrobiano debe evaluarse diariamente con miras a una posible reducción.

3. Se pueden usar niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que inicialmente parecían septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección.

4a. Dar tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque séptico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para infección por *P. aeruginosa*. De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para pacientes con choque séptico por *Streptococcus pneumoniae*.

4b. El tratamiento empírico combinado no debe administrarse durante un periodo superior a 3–5 días. Se debe reducir la dosis o cambiar al tratamiento más apropiado tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad.

5. La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia).

6. El tratamiento antiviral se debe iniciar tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque séptico de origen viral.

7. Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa.⁸

C. Control de la fuente

1. El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente, se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible (grado 1C).

2. Cuando se identifique necrosis peripancreática infectada como una posible fuente de infección, la intervención definitiva debería posponerse hasta que los tejidos viables y no viables estén bien demarcados (grado 2B).

3. Cuando se requiere control de fuente en un paciente septicémico severo, se debe utilizar la intervención efectiva asociada con el menor traumatismo fisiológico (por ej., drenaje percutáneo en lugar de quirúrgico para un absceso) (UG).

4. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque séptico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares (UG).⁸

Conjuntos de recomendaciones de la campaña para sobrevivir a la sepsis

Pasos que han de realizarse en un plazo de 3 horas

1) Medir el nivel de lactato, 2) Extraer hemocultivos antes de administrar antibióticos, 3) Administrar antibióticos de amplio espectro, 4) Administrar 30

ml/kg de cristaloides para hipotensión o ≥ 4 mmol/l de lactato.

Pasos que han de realizarse en un plazo de 6 horas

5) Aplicar vasopresores (para hipotensión que no responde a la reanimación inicial con fluidos) para mantener una presión arterial media (PAM) ≥ 65 mm Hg.

6) En caso de hipotensión arterial persistente a pesar de la reanimación de volumen (choque séptico) o 4 mmol/l (36 mg/dl) de lactato inicial:

- Medir la presión venosa central (PVC)*
- Medir la saturación de oxígeno venosa central (ScvO₂)*

7) Volver a medir el lactato si inicialmente era elevado* ⁸

*Los objetivos de la reanimación cuantitativa incluidos en las recomendaciones se corresponden con una PVC ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ $\geq 70\%$ y normalización del lactato.

DELTA DE CO₂ Y PERFUSIÓN TISULAR

El delta de CO₂, es la diferencia de la presión venosa de dióxido de carbono (PvCO₂) y la presión arterial de CO₂ (PaCO₂).¹² En 1996 Cavaliere y colaboradores encontraron que la diferencia de CO₂ venoso y arterial representa un parámetro útil para monitorear la perfusión tisular durante el postquirúrgico temprano en pacientes postoperados de revascularización miocárdica.¹³

La hipercapnia tisular puede ser un signo temprano de hipoperfusión local y puede tener un impacto negativo sobre las funciones vitales. La capacidad de transporte de CO₂ en la sangre alterada merece una cuidadosa evaluación en la práctica clínica ya que puede contribuir a la hipercapnia tisular. La relación

entre la concentración y la presión venosa y arterial de CO_2 se ha propuesto como un indicador grueso e inmediato de alteración de la perfusión tisular.^{14,15}

Bajo condiciones de hipoxia tisular una disminución en la VO_2 se asocia con una disminución en la producción aeróbica de CO_2 , pero puede ocurrir una producción anaeróbica de CO_2 . El aumento de la presión parcial de CO_2 (pCO_2) se ha propuesto como un marcador mejor y más valioso de hipoxia tisular que los marcadores convencionales como el nivel de lactato sérico, aunque los posibles mecanismos implicados siguen siendo objeto de debate. La presión tisular de CO_2 refleja las alteraciones metabólicas cuando la perfusión tisular falla en tejidos altamente activos (corazón, riñón y cerebro) y en los sitios más accesibles para la práctica clínica (boca, sublingual y piel).¹⁶

De hecho, el delta de CO_2 se ha encontrado inversamente correlacionado con el gasto y el funcionamiento cardíaco, tanto en pacientes críticos, no sépticos post-operados y en pacientes con choque séptico.¹⁷ Esto, pone de manifiesta la importancia de los niveles tisulares de CO_2 en el funcionamiento de tejidos.

DELTA DE CO_2 EN SEPSIS

Informes recientes han demostrado que la hipercapnia venosa, que resulta de un aumento de la diferencia venoso-arterial de la presión de CO_2 (delta de $\text{CO}_2 = \Delta\text{CO}_2$), está relacionada con hipoperfusión sistémica. Aunque el choque séptico, es por lo general un estado hiperdinámico, otros factores pueden influir en la producción y eliminación de CO_2 , y por lo tanto en el ΔCO_2 en el choque séptico.¹⁸⁻²¹

En un estudio realizado por Bakker y colaboradores en 1992, se examinó el ΔCO_2 y equilibrio ácido-base, junto con mediciones de gasto cardíaco y variables derivadas de oxígeno en 64 pacientes adultos con choque séptico documentado. Se encontró una relación significativa y exponencial entre el ΔCO_2 y el CO . En la primera medición, 15 pacientes tuvieron un mayor ΔCO_2 (mayor de 6 mmHg) y una presión venosa de CO_2 mixta (PvCO_2) mayor a 47.2

+/- 10,0 vs 35.9 +/- 7.3 mm Hg, $p < 0.001$). Estos pacientes tenían un menor índice cardíaco (2.9 +/- 1,3) que los que tenían valores de ΔCO_2 menores de 6 mmHg (3.8 +/- 2.0 L / min.m², $p < 0.01$). También tenían una índice de extracción de oxígeno más alto, pero un VO_2 similar a pacientes con ΔCO_2 normal. Un ΔCO_2 superior también se relacionó con una menor eliminación de CO_2 . Los pacientes que fallecieron tenían un ΔCO_2 significativamente más alto que los sobrevivientes (5.9 +/- 3.4 vs 4.4 +/- 2.3 mm Hg, $p < 0.05$) en presencia de un gasto cardíaco similar. Valores altos de ΔCO_2 se relacionaron con niveles más altos de lactato en sangre (7.7 +/- 5.3 mmol/L vs 4.5 +/- 2.8 mmol/L, $p < 0.01$) y deterioro pulmonar grave (SaO_2 90 +/- 8 % vs 95 +/- 4 %, $p < 0.001$). En conclusión, en los pacientes con choque séptico el ΔCO_2 se relaciona principalmente con el gasto cardíaco pero también con el grado de deterioro pulmonar. ¹⁸

En un Hospital de la Universidad de Chicago se estudiaron 37 pacientes con sepsis grave y la hipoperfusión sistémica para evaluar los cambios en la PvCO_2 . Antes de la administración de líquidos, el índice cardíaco (IC) fue de 2.64 +/- 0.14 L/min. m². La PvCO_2 fue de 38 +/- 1 torr y el pH venoso mixto fue 7.32 +/- 0.02. El ΔCO_2 fue de 6 +/- 1 torr. Tras la administración de líquidos, el IC aumentó a 3.45 +/- 0.14 L/min.m² ($p < 0.001$) y el ΔCO_2 disminuyó a 5 +/- 1 torr. La correlación entre el cambio en el IC y el cambio en el ΔCO_2 fue de $r = 0.42$, $p < 0.01$. El ΔCO_2 se encontraba elevado ($\Delta\text{CO}_2 > 6$ torr) en 19 (51%) pacientes antes de la administración de líquidos (grupo hipercárbico). El ΔCO_2 en este grupo fue de 9 +/-, comparado con 4 +/- 1 torr en 18 pacientes con ΔCO_2 normal ($p < 0.001$) (grupo normocárbico). El ΔCO_2 fue de 41 +/- 2 torr en el grupo hipercárbico en comparación con 35 +/- 2 torr en el grupo normocárbico ($p < 0.05$), sin embargo no se observó ninguna diferencia en la PaCO_2 . Los gradientes arterio-venosos de pH y HCO_3 fueron mayores en el grupo hipercárbico, -0,05 +/- 0.003 y 2.4 +/- 0.3 mEq/L en comparación con -0.02 +/- 0.004 ($p < 0.001$) y 1.1 +/- 0.2 mEq / L ($p < 0.001$), respectivamente. El IC en el grupo hipercárbico fue de 2.3 +/- 0.2 en comparación con 3.0 +/- 0,2 L / min. m² en el grupo normocárbico ($p < 0.05$). La administración de líquidos resultó en una disminución en el ΔCO_2 en el grupo de hipercárbico ($p < 0.01$) y

se asoció con un aumento significativo del IC, de 2.3 ± 0.2 a 3.4 ± 0.2 L/min.m² ($p < 0.001$). La correlación entre el cambio en el IC y el cambio en el ΔCO_2 fue de $r = 0.46$, $p < 0.01$. Estos datos sugieren que la hipercapnia venosa contribuye a las alteraciones ácido-base asociadas con sepsis y falla circulatoria. Además, el desarrollo de hipercapnia venosa está relacionado con disminución de flujo sanguíneo sistémico.¹⁹

Un estudio prospectivo observacional realizado por Hernández–Luna y cols. en la UTI del Hospital ABC de México entre el 2009 y el 2010, tuvo como objetivo valorar el ΔCO_2 como parámetro de perfusión tisular en el paciente con choque séptico y su capacidad como predictor de mortalidad. Se incluyeron 46 pacientes con choque séptico que se dividieron en dos grupos: ΔCO_2 alto ($n = 11$) y ΔCO_2 bajo ($n=35$). Las características demográficas, así como la reanimación y la optimización de metas en ambos grupos fueron similares. La mortalidad fue mayor en el grupo de ΔCO_2 alto vs ΔCO_2 bajo 34% vs 2.8%. Los autores concluyeron que el ΔCO_2 mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con choque séptico y el ΔCO_2 mayor de 6 mmHg, que posterior a reanimación no mejora predice mal pronóstico en el paciente séptico.²⁰

Otro trabajo realizado en el Departamento de Medicina Crítica del Hospital del Colegio Médico Unión de Pekín, se realizó con la hipótesis de que la combinación saturación central de O₂ mas el ΔCO_2 podían proporcionar información adicional acerca de la supervivencia de pacientes con choque séptico. Para ello se realizó un análisis retrospectivo de 172 pacientes tratados por choque séptico. Todos los pacientes fueron tratados con terapia dirigida a objetivos (de la campaña para sobrevivir a la sepsis) para lograr una SatvO₂ $\geq 70\%$. Después de las 6 horas de tratamiento, se dividieron a los pacientes en 4 grupos según los niveles de SatvO₂ ($<70\%$ o $\geq 70\%$) y ΔCO_2 (<6 mm Hg o ≥ 6 mm Hg). La mortalidad total a 28 días fue del 35.5%. Para los pacientes en los que no se logró el objetivo de SatvO₂ a las 6 horas, la mortalidad fue del 50.0%, en comparación con 29.5% en aquellos en los que la SatvO₂ superó el 70% ($p = 0.009$). En los pacientes con ScVO₂ $\geq 70\%$, la mortalidad fue menor

si el ΔCO_2 era <6 mmHg que si era ≥ 6 mmHg (56.1% vs 16.1%, respectivamente; $p < 0.001$). Por lo que, en base a sus hallazgos, los autores concluyeron que la combinación de SatvO_2 y el ΔCO_2 predicen el resultado en pacientes críticamente enfermos resuscitados con choque séptico, mejor que la SatvO_2 sola. Además, los pacientes que cumplen ambos objetivos a las 6 horas parecen eliminar el lactato de manera más eficiente. ²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es una patología frecuente en México y el mundo, cuya tasa de mortalidad alcanza hasta el 59% cuando evoluciona a choque séptico, a pesar de los avances significativos en el cuidado de pacientes críticamente enfermos y a la amplia gama de antibióticos disponibles.^{1,3}

La sepsis se caracteriza por un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, resultante de una infección que de un foco se disemina al torrente sanguíneo. La sepsis severa, es aquella sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental.^{7,8} El choque séptico se define como hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.^{7,8}

El último consenso internacional sobre sepsis emitió recomendaciones para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico.⁸ Estas están dirigidas a lograr metas de reanimación en las primeras 6 horas: 1. Presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg. 2. PAM > 65 mmHg. 3. Diuresis > 0.5 ml/kg/h. 4. Saturación de oxígeno (SatO₂) venosa central > 70%, o de sangre mixta al 65%. 5. En pacientes con niveles elevados de lactato la reanimación debe destinarse a normalizar el lactato.⁸ Esta estrategia de tratamiento temprano dirigido a objetivos en las primeras 6 horas, ha reducido significativamente la mortalidad en 17.7% a 28 días (tasas de supervivencia, 75.2% vs. 57.5%, p = 0.001).¹¹

Algunos estudios han demostrado que la hipercapnia venosa, que resulta de un aumento de la diferencia venosa-arterial de la presión de CO₂ (delta de CO₂ ó Δ CO₂) se relaciona con hipoperfusión sistémica. De hecho, se ha postulado que en el choque séptico existen factores que modifican la producción y

eliminación de CO_2 , facilitan la hipercapnia y contribuyen a alteraciones funcionales en estos pacientes.¹⁸⁻²¹ Por ejemplo, Bakker y cols., demostraron que en pacientes con choque séptico niveles elevados de ΔCO_2 se relacionan con reducción del gasto cardíaco y deterioro pulmonar.¹⁸ Mecher y cols., encontraron que la hipercapnia venosa contribuye a las alteraciones ácido-base asociadas con sepsis y falla circulatoria, y que además, la hipercapnia venosa está relacionada con disminución de flujo sanguíneo sistémico.¹⁹ Hernández y cols., demostraron que el ΔCO_2 mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con choque séptico y el ΔCO_2 mayor de 6 mmHg, que posterior a reanimación no mejora predice mal pronóstico en el paciente séptico.²⁰ En un estudio similar, Du y cols., encontraron que la combinación de SatvO_2 y el ΔCO_2 predicen mejor la mortalidad de pacientes críticamente enfermos sometidos a reanimación con terapia dirigida por metas, que la SatvO_2 sola.²⁰

No obstante, son pocos los trabajos destinados a estudiar los cambios en el ΔCO_2 en pacientes con sepsis durante la reanimación dirigida por metas y su utilidad en el monitoreo de pacientes. Por lo que, el presente estudio pretende conocer ¿Cuáles son los niveles del ΔCO_2 basal y a las 6 horas de la reanimación dirigida por metas en pacientes con sepsis severa del Servicio de Urgencias del Hospital General de México (HGM)?

JUSTIFICACIÓN

El impacto de la sepsis en nuestro Sistema de Salud es bien conocido. Sabemos que se trata de una de las primeras causas de consulta y estancia en el Servicio de Urgencias y también la principal causa de ingresos a las Unidades de Cuidados Intensivos. Lo anterior no solo refleja a la sepsis como el padecimiento que causa la mayor morbimortalidad en la población de edad reproductiva, sino también traduce el aumento de los costos por hospitalización prolongada y rehabilitación de los pacientes que la padecen.

Se entiende entonces al choque séptico como un cuadro agudo que requiere atención inmediata así como seguimiento y monitorización cercana por parte del personal médico. Sin embargo. ¿Cómo saber si el tratamiento prescrito es el mejor?, se han estudiado diferentes protocolos de reanimación, todos con el fin de mantener la perfusión tisular. Combatir la infección y contrarrestar los efectos de la respuesta inflamatoria sistémica, pero ¿Cómo obtener datos fidedignos que nos indiquen que el paciente responde al tratamiento?. Para ello se han estudiado múltiples biomarcadores que reflejan directa o indirectamente la respuesta que el paciente presenta ante el tratamiento médico, uno de los más recientemente involucrados es la diferencia venosa-arterial de dióxido de carbono (dCO₂).

En el presente estudio se pretende determinar la funcionalidad de la diferencia venosa-arterial de CO₂ como biomarcador de la respuesta de la sepsis al ingreso, así como la mejoría de la misma, y reflejo de la adecuada reanimación a las seis horas de tratamiento, todo ello en población del Hospital General de México ya que los estudios realizados en Latinoamérica y específicamente en nuestro país son pocos. Adicionalmente, al lograr determinar los puntos de corte que sugieran gravedad o mejoría, se podría impactar en la calidad de atención brindada a los paciente no solo de nuestro centro hospitalario sino de todo aquel paciente séptico.

HIPÓTESIS

Los niveles del ΔCO_2 a las 6 horas son menores que en el tiempo basal en pacientes con sepsis severa sometidos a reanimación dirigida por metas en el Servicio de Urgencias del HGM.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los niveles del Delta de CO_2 basal y a las 6 horas de la reanimación dirigida por metas en pacientes con choque séptico del Servicio de Urgencias del HGM y su relación con la saturación venosa de oxígeno a las 6 horas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer las características demográficas de los pacientes.
2. Identificar el foco infeccioso probable de los pacientes y las comorbilidades presentes.
3. Realizar gasometría arterial y venosa al ingreso (tiempo basal) y a las 6 horas de inicio de la terapia de reanimación dirigida por metas.
4. Analizar los cambios en los niveles del ΔCO_2 a las 6 horas respecto al basal, y sus diferencias según el foco infeccioso, el género y la edad.

METODOLOGÍA

Estudio

- **Analítico longitudinal prospectivo:** se determinarán los cambios en el ΔCO_2 entre el tiempo basal y las 6 horas post-reanimación. Es decir los parámetros gasométricos y el ΔCO_2 se medirán en dos tiempos.
- **Muestreo por conveniencia de casos consecutivos:** porque se incluirá de manera consecutiva a los pacientes que ingresen al Servicio de Urgencias con sepsis severa en los días y horarios en que estén laborando los investigadores.
- **Tamaño de la muestra:** En el cálculo del tamaño de muestra se tomaron en cuenta los valores del ΔCO_2 reportados por Mecher y cols., antes y después de la reanimación dirigida por metas, utilizando la siguiente fórmula:

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * 2 * \sigma^2 / d^2$$

donde,

$Z_{\alpha/2}$ es el valor Z de una distribución normal a $\alpha/2$ elevado al cuadrado (es decir a un intervalo de confianza de 99%, α es 0.005) y el valor crítico= 2.58

Z_{β} es el valor Z (crítico) de la distribución normal en β (es decir, para un poder de 80%, β es 0.20 y el valor crítico es 0.84)

σ^2 es la varianza esperada de la población= $1^2=1$

d es la diferencia que se espera encontrar = $1^2 = 1$

n = tamaño de población

Por lo tanto, el tamaño de muestra requerido para este estudio es:

n= 24 pacientes

Criterios de selección

1. De inclusión

- Pacientes adultos, mayores de 20 años
- De cualquier género
- Con diagnóstico de sepsis severa

2. De no inclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de cardiopatía cianótica, EPOC, asma, neumopatías obstructivas o restrictivas.

3. De eliminación

- Que no sea posible la toma de alguna gasometría arterial o venosa
- Coagulación de la muestra de sangre
- Errores analíticos de la gasometría
- Pacientes con datos incompletos

En la valoración inicial de urgencias, se identificará a los pacientes que cumplan criterios de sepsis severa: es decir, sepsis asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión que responde a líquidos. La hipoperfusión o anomalías en la perfusión pueden incluir (pero no se limitan a) acidosis láctica, oliguria o alteraciones agudas en el estado mental.^{7,8}

Se obtendrá información demográfica de los pacientes, se registrará el posible foco infeccioso y las comorbilidades. Previa firma de carta de consentimiento informado por el familiar responsable se le realizará al paciente gasometría

arterial y venosa antes (basal) y 6 horas después de la terapia de reanimación dirigida por metas.

Los datos serán capturados en Excel y exportados a SPSS, donde se realizará el análisis de los datos, incluyendo el análisis de los cambios en los niveles del ΔCO_2 a las 6 horas respecto al basal, y sus diferencias según el foco infeccioso, el género y la edad. Finalmente, se escribirán los resultados, se completará y presentará la tesis.

Variables

Variable dependiente	Variable independiente
Niveles del ΔCO_2 (cuantitativa continua) <i>Basales y 6 horas post-reanimación</i>	Edad (cuantitativa discreta)
	Género (cualitativa nominal)
	Foco infeccioso (cualitativa nominal)
	Comorbilidades (cualitativa nominal)
	pH (cuantitativa continua)
	SatO ₂ (cuantitativa continua)
	HCO ₃ ⁻ (cuantitativa continua)
	Alteración ácido-básica (cualitativa nominal)

Consideraciones éticas

El estudio se apegará a los principios éticos de la Asamblea Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki, Finlandia en 1964, a las modificaciones hechas por la misma asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se incluyó la investigación médica (Investigación clínica). También se apegará al reglamento de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, el cual establece en su artículo 17, que de acuerdo a su naturaleza es una investigación con riesgo mínimo porque se realizarán extracciones de

sangre de pequeño volumen, que son de rutina en la práctica clínica diaria. Además, se ha demostrado que este procedimiento no pone en riesgo la seguridad y salud del paciente. Todos los participantes o su responsable firmarán carta de consentimiento informado para participar.

Análisis estadístico

Se utilizará el programa SPSS para el análisis estadístico. Se realizará estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas nominales; para las variables cuantitativas se utilizará la media, desviación estándar, mínimo y máximo. Se aplicarán como pruebas inferenciales la χ^2 para variables cualitativas, la t de Student para comparar variables cuantitativas entre dos grupos. Para evaluar diferencias en los niveles del Delta de CO₂ antes y después de la terapia de reanimación dirigida por metas se utilizará la prueba t pareada. Se considerará significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características generales de los participantes

Se incluyeron en el presente estudio un total de 32 pacientes con choque séptico severo del Servicio de Urgencias del HGM. De los cuales 18 eran femeninos (56.3%) y 14 masculinos (43.8%). La edad promedio de los pacientes fue 62.3 ± 11.4 años (rango 37-90 años).

Comorbilidades de los pacientes

Las comorbilidades de los pacientes fueron: diabetes mellitus (12.5%), hipertensión arterial (3.1%), diabetes e hipertensión (18.8%), insuficiencia renal (25 %), insuficiencia hepática (28.1%), neoplasia (9.4%), múltiples comorbilidades (62.5%), Figura 1.

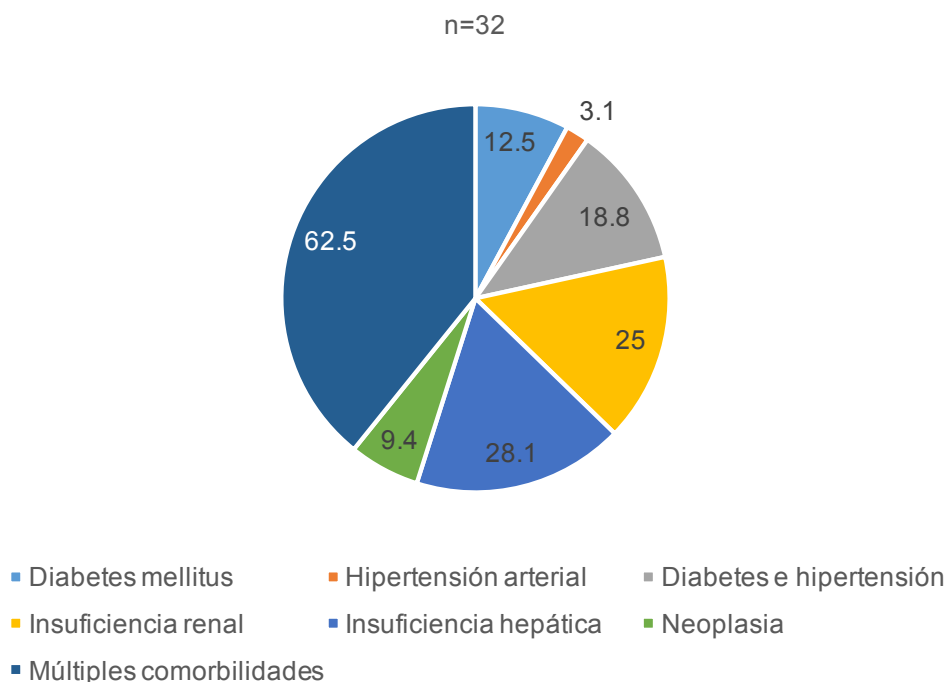


Figura 1. Comorbilidades de los pacientes.

Focos sépticos

Los focos que dieron origen a sepsis fueron: urinario 56.3%, abdominal 31.3%, pulmonar 25%, tejidos blandos 18.8% y múltiples focos en 25% de los casos (Figura 2).

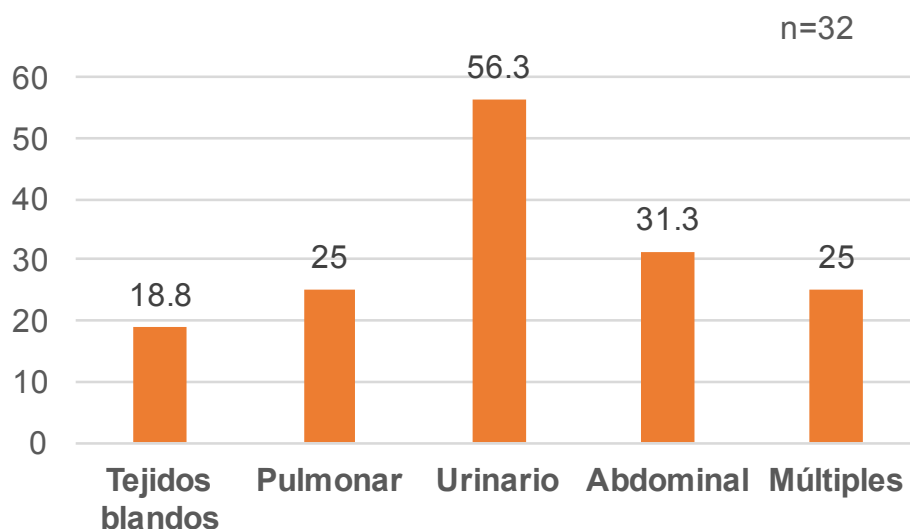


Figura 2. Focos infecciosos que dieron origen a sepsis.

Comparación de parámetros de gasometría arterial y venosa al ingreso y a las 6 horas

Al ingreso, en la gasometría arterial, los valores de pH, saturación de oxígeno y presión parcial de oxígeno (pO₂) fueron significativamente mayores que en la gasometría venosa. Mientras que en la gasometría venosa, los valores de HCO₃ y presión parcial de (pCO₂) fueron significativamente mayores que en la gasometría arterial (Tabla 1).

A las 6 horas, solo existieron diferencias significativas en los valores de pH, saturación de oxígeno y pCO₂ (Tabla 2).

Tabla 1. Valores de gasometría venosa y arterial al ingreso

	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>

pH (v)	7.34	0.12	6.98	7.51
pH (a)*	7.37	0.11	7.00	7.50
HCO ₃ (v)	16.92	4.69	6.40	26.10
HCO ₃ (a) *	14.73	5.06	5.70	28.00
SatO ₂ (v)	72.46	11.51	42.10	87.50
SatO ₂ (a) *	94.51	3.49	85.70	99.80
pO ₂ (v)	43.35	6.51	31.60	57.10
pO ₂ (a) *	74.30	25.17	16.90	151.70
Lactato (v)	3.74	2.63	0.80	10.70
Lactato (a)	4.75	7.56	0.60	43.20
pCO ₂ (v)	29.72	9.26	12.90	58.60
pCO ₂ (a) *	23.14	7.57	14.10	47.30

(v)= venoso; (a)= arterial; * p<0.01 comparando parámetro venoso vs arterial. t de muestras relacionadas.

Tabla 2. Valores de gasometría venosa y arterial a las 6 horas

	<i>Media</i>	<i>DS</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
pH (v)	7.34	0.12	6.87	7.47
pH (a)*	7.36	0.11		
HCO ₃ (v)	17.00	4.99	8.40	28.90
HCO ₃ (a)	16.44	4.51	8.50	27.00
SatO ₂ (v)	74.45	13.06	28.70	88.60
SatO ₂ (a)*	93.04	6.58	73.70	99.90
pO ₂ (v)	46.83	10.23	24.30	73.00
PaO ₂ (a)	77.02	16.90	40.10	109.00
Lactato (v)	3.20	3.05	0.80	12.10
Lactato (a)	3.27	3.11	0.60	11.20
pCO ₂ (v)	28.66	8.11	18.00	54.30
pCO ₂ (a) *	25.28	7.00	17.20	43.70

(v)= venoso; (a)= arterial; * p<0.01 comparando parámetro venoso vs arterial. t de muestras relacionadas.

Cambios en el lactato sérico a las 6 horas

Las cifras de lactato en al ingreso fueron de 4.7 y 3.7 mmol/l en sangre arterial y venosa respectivamente. Ambas cifras disminuyeron a las 6 horas de inicio de la terapia dirigida por metas a 3.3 y 3.2 mmol/l, respectivamente, aunque no de forma estadísticamente significativa ($p=0.320$ y 0.291 , respectivamente), Figura 4.

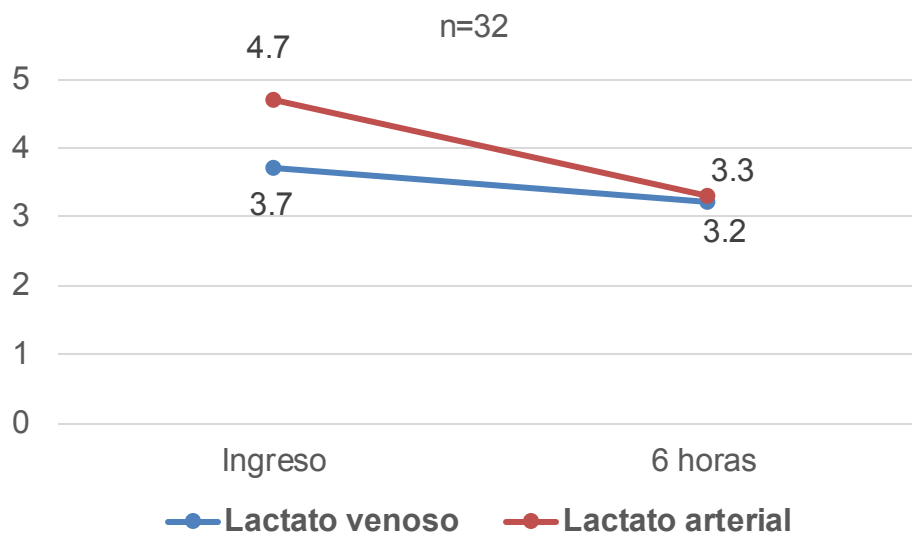


Figura 3. Cifras de lactato promedio al ingreso y a las 6 horas de la terapia de reanimación dirigida por metas.

Logro de metas de reanimación

Se determinó el cumplimiento de las metas de reanimación en base a los valores de lactato <2 mmol/l y de saturación venosa de oxígeno $>70\%$ a las 6 horas, encontrándose que en el 87.5% de los pacientes se alcanzó la meta de saturación venosa de oxígeno a las 6 horas, en el 40.6% se logró la meta de lactato venoso y en 34.4% se lograron ambas metas.

Delta de CO₂ basal y a las 6 horas

Al ingreso, el valor promedio del Delta de CO_2 en los pacientes fue de 6.57 ± 4.5 , valor que disminuyó significativamente a las 6 horas posteriores a 3.37 ± 3.3 ($p=0.001$, t de muestras relacionadas).

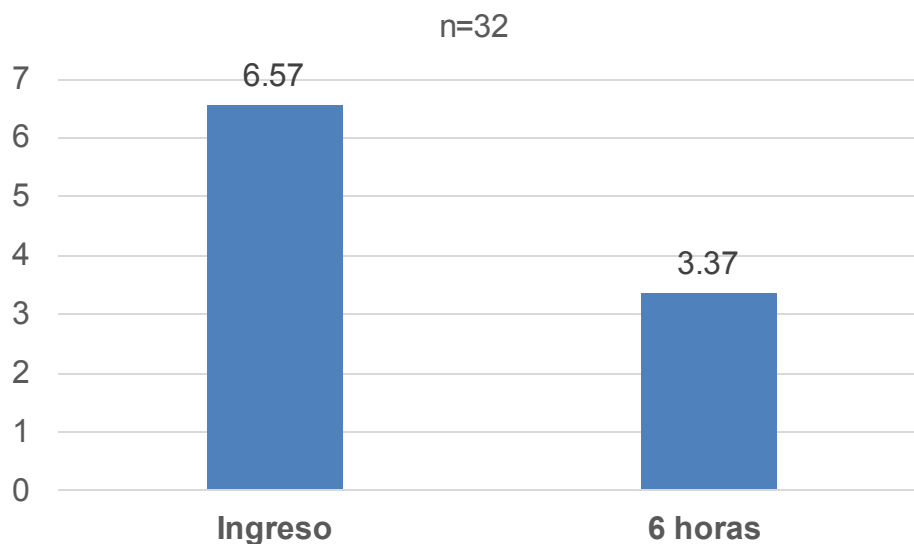


Figura 4. Delta de CO_2 promedio al ingreso y a las 6 horas de la terapia de reanimación dirigida por metas ($p=0.001$).

También, se compararon los valores del Delta de CO_2 en aquellos que lograron la meta de saturación venosa de O_2 , lactato venoso y ambas. No se encontraron diferencias en el Delta de CO_2 entre los pacientes que lograron y no lograron las meta de SatvO_2 , de lactato ó de ambas (Tabla 3).

Tabla 3. Delta de CO ₂ al ingreso y a las 6 horas en quienes se lograron las metas de lactato, saturación venosa de oxígeno (SatvO ₂) y ambas			
		<i>Delta de CO₂ al ingreso</i>	<i>Delta de CO₂ a las 6 horas</i>
Logro de meta de SatvO ₂	No	8.0	3.1
	Si	6.4	3.4
Logro de meta de lactato	No	6.3	2.5
	Si	6.9	4.6
Logro de ambas metas	No	6.6	2.5
	Si	6.6	4.9

No se encontraron diferencias significativas en el nivel del Delta de CO₂ al ingreso y a las 6 horas, entre géneros ($p=0.307$ y 0.234 , respectivamente).

Se compararon los valores del Delta de CO₂ de acuerdo al foco séptico. El Delta de CO₂ fue significativamente menor en los pacientes cuyo foco séptico fue tejidos blandos en comparación con un origen distinto ($p<0.05$). Los valores de Delta de CO₂ no fueron significativamente diferentes entre aquellos con foco pulmonar, urinario, abdominal ó focos múltiples (Tabla 4).

Tabla 4. Delta de CO ₂ en pacientes de acuerdo al foco séptico			
Foco séptico		<i>Delta de CO₂ al ingreso</i>	<i>Delta de CO₂ a las 6 horas</i>
Tejidos blandos	Si	3.1*	1.7*
	No	7.4	3.7
Pulmonar	Si	6.3	2.5
	No	6.9	4.6

Urinario	Si	7.1	3.6
	No	5.9	3.1
Abdominal	Si	7.8	3.5
	No	6.0	3.3
Múltiple	Si	6.9	3.8
	No	6.5	2.2

* t de Student, $p < 0.05$

DISCUSIÓN

La sepsis es la principal causa de muerte en pacientes críticamente enfermos a pesar de los avances significativos en el cuidado de pacientes críticamente enfermos y a la amplia gama de antibióticos disponibles.¹ Por lo tanto, es fundamental su estudio con la finalidad de encontrar marcadores de que permitan orientar mejor la terapia y en consecuencia reducir su impacto sobre la morbimortalidad.

En este estudio, se determinaron los niveles del Delta de CO₂ basal y a las 6 horas de la reanimación dirigida por metas en pacientes con choque séptico severo del Servicio de Urgencias del HGM y su relación con el logro de las metas de saturación venosa de oxígeno y lactato sérico a las 6 horas. Las principales comorbilidades de los pacientes fueron insuficiencia hepática, insuficiencia renal, diabetes mellitus e hipertensión, neoplasia y/o múltiples comorbilidades. Se ha descrito que la diabetes mellitus y condiciones en las que está comprometido el estado nutricional como las neoplasias, incrementan el riesgo de infecciones y sepsis.^{22,23} Por otro lado, en pacientes con choque séptico severo, la presencia de disfunción hepática y de falla renal aguda se incrementa el riesgo de mortalidad.²⁴

Los principales focos sépticos encontrados en los pacientes fueron urinario 56.3%, abdominal 31.3%, pulmonar 25%, tejidos blandos 18.8% y múltiples focos. En el estudio de Carrillo y cols., realizado en 135 unidades de terapia intensiva de 24 estados de la república mexicana, el foco de infección más frecuente de sepsis fue abdominal en 47 % de los casos, seguida de pulmonar en 33 %, tejidos blandos en 8 %, renal en 7 % y otros en 5 % un comportamiento distinto al del presente estudio. Dado que el principal foco infeccioso fue el tracto urinario, valdría la pena revisar si el foco infeccioso urinario se relaciona con el uso de sondas o existe un factor asociado que explica dicha frecuencia elevada de infecciones urinarias.³

La realización de gasometrías arteriales y venosas, al ingreso y a las 6 horas de la terapia dirigida por metas ha emergido como pruebas de rutina para la evaluación de la evolución del paciente e incluso algunos parámetros, como el lactato, se han propuesto como marcadores pronósticos. De hecho, la campaña para sobrevivir a la sepsis, establece como metas de manejo en las primeras 6 horas, lograr una PVC de 8-12mmHg, PAM >65mmHg, una diuresis > 0.5ml/kg/h, una saturación venosa de oxígeno central de 70% y un lactato sérico <2 mmol/l. ⁸

En el presente estudio, el cumplimiento de las metas de reanimación se estableció en base a los valores de lactato <2 mmol/l y de saturación venosa de oxígeno >70% a las 6 horas. En el 87.5% de los pacientes se alcanzó la meta de saturación venosa de oxígeno a las 6 horas, en el 40.6% se logró la meta de lactato venoso y en 34.4% se lograron ambas metas. Esta estrategia de tratamiento temprano dirigido a objetivos en las primeras 6 horas, ha reducido significativamente la mortalidad en 17.7% a 28 días (tasas de supervivencia, 75.2% vs. 57.5%, $p = 0.001$). ¹¹

Al ingreso, el valor promedio del Delta de CO_2 en los pacientes fue de 6.57 ± 4.5 . Se ha demostrado que un Delta de CO_2 mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con choque séptico y que Delta de CO_2 mayor de 6 mmHg, que posterior a la reanimación no mejora, predice mal pronóstico en el paciente séptico. En el 87.5% de los pacientes con sepsis grave incluidos en este estudio, se logró reducir el Delta de CO_2 significativamente a las 6 horas de la terapia de reanimación dirigida por metas a cifras inferiores a 6 mmHg. Lo que demuestra una alta tasa de éxito de la reanimación dirigida por metas. Sin embargo, posiblemente el punto débil mas importante de este estudio es la falta de seguimiento de los pacientes para conocer el desenlace y evaluar si la reducción en el Delta de CO_2 se asocia a menor tasa de mortalidad, menores días de estancia o menores requerimientos de aminas.

En el estudio de Hernández-Luna, realizado en 46 pacientes con choque séptico, la mortalidad fue mayor en el grupo de con un alto Delta de CO₂ que en el grupo con un Delta de CO₂ bajo a las 6 horas (34% vs 2.8%).²⁰

Se analizó si los valores de Delta de CO₂ al ingreso y a las 6 horas de la terapia dirigida por metas tenían alguna relación con el género, el foco infeccioso y el logro de las metas de saturación venosa de oxígeno (SatvO₂) y lactato a las 6 horas. Las cifras de Delta de CO₂ al ingreso y a las 6 horas no fueron diferentes entre géneros ni entre en quienes se lograron y no se lograron las metas de SatvO₂ y lactato a las 6 horas, por lo que se concluyó que no existió relación el Delta de CO₂, el género y el logro de las metas de reanimación. Sin embargo, los pacientes cuyo foco séptico fueron los tejidos blandos, presentaron niveles de Delta de CO₂ inferiores a aquellos cuyo foco séptico fue otro tejido. Dado que, el Delta de CO₂ se ha postulado como un marcador de perfusión tisular, es posible que en los casos en que el foco séptico sean tejidos blandos, la perfusión tisular se encuentre menos alterada. Pero esto deberá comprobarse en futuros estudios, al igual que la relación entre el Delta de CO₂ y la mortalidad.¹¹

CONCLUSIONES

Las comorbilidades mas frecuentemente encontradas en los pacientes con sepsis severa fueron diabetes mellitus, hipertensión, neoplasias, así como falla renal aguda y hepática.

El foco séptico urinario fue el mas frecuente en el presente estudio, seguido del abdominal y pulmonar.

Se logró un 87.5% de cumplimiento de saturación venosa de oxígeno y un 40.6% de la meta de lactato sérico a las 6 horas de la terapia dirigida por metas.

Las cifras promedio de Delta de CO₂ al ingreso eran superiores a 6 mmol/l, sin embargo se lograron reducir a menos de 6 mmol/l en 87.5% de los pacientes a las 6 horas, por lo que la terapia de reanimación dirigida por exitosa.

No se encontró relación del Delta de CO₂ con el género ni el logro de las metas de de saturación venosa de oxígeno y lactato sérico.

Los pacientes cuyo foco séptico fue tejidos blandos, tuvieron cifras inferiores de Delta de CO₂ al ingreso y a las 6 horas.

Es necesario realizar futuros para evaluar la asociación del Delta de Co₂ con la mortalidad en pacientes con sepsis grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yarmuch GJ, Mayanz S, Romero PC. Sepsis severa y cirugía. Revista Chilena de Cirugía. 2015; 67(1): 79-87.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29: 1303-1310.
3. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Cir Ciruj 2009; 77: 301-308.
4. Laupland KB, Church DL. Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections. Clin Microbiol Rev. 2014; 27(4):647-64.
5. Baharoon S, Telmesani A, Tamim H, Alsafi E, Aljohani S, Mahmoud E, Al-Jahdali H. Community- versus nosocomial-acquired severe sepsis and septic shock in patients admitted to a tertiary intensive care in Saudi Arabia, etiology and outcome. J Infect Public Health. 2015. pii: S1876-0341(15)00009-X.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55.
7. Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, VázquezFlores AD. Sepsis. Med Int Méx 2014;30:159-175.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis

- campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2):580-637.
9. Gordon EB, Deutschman CS. Sepsis, Multiple Organ Dysfunction Syndrome, and Chronic Critical Illness. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM, Siegel MD. eds. *Fishman's Pulmonar*
 10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
 11. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334.
 12. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Castagneto M. Calculation of venoarterial CO₂ concentration difference. *J Appl Physiol* (1985). 1993; 74(2):959-64.
 13. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-venous PCO₂ gradient in early post-operative hours following myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996;37(5):499-503.
 14. Sato Y, Weil MH, Tang W. Tissue hypercarbic acidosis as a marker of acute circulatory failure (shock). *Chest*. 1998 Jul;114(1):263-74.
 15. Cavaliere F, Giovannini I, Chiarla C, Conti G, Pennisi MA, Montini L, Gaspari R, Proietti R. Comparison of two methods to assess blood CO₂ equilibration curve in mechanically ventilated patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005; 146(1):77-83.
 16. Futier E, Teboul JL, Vallet B. Tissue carbon dioxide measurement as an index of perfusion: What have we missed? *Trends Anesth Critic Care*. 2011; 1(2): 95–99.
 17. Lind L. Veno-arterial carbon dioxide and pH gradients and survival in critical illness. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25(3):201-5.

18. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992; 101(2):509-15.
19. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990; 18(6):585-9.
20. Hernández Luna A, López Pérez HR, Etulain González JE, Olvera Guzmán C, Aguirre Sánchez J, Franco Granillo J. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Critica Terap Intens*. 2001; XXV(2): 66–70.
21. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, Rui X. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care*. 2013; 28(6):1110.e1-5.
22. Koh GC, Peacock SJ, van der Poll T, Wiersinga WJ. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31(4):379-88.
23. Staudinger Thomas, Pène Frédéric. Current insights into severe sepsis in cancer patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014; 26(4): 335-338.
24. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; German Competence Network Sepsis (Sepnet). Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(3):904

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACCIONES A REALIZAR	FEBRERO-MARZO	ABRIL-MAYO	JUNIO	JULIO-NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO
1. Búsqueda de información bibliográfica						
2. Diseño del protocolo						
3. Autorización del protocolo						
4. Desarrollo del protocolo y colección de información						
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis						
6.- Presentación de tesis						

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Iniciales: _____ Edad: _____ Género: _____ No. Exp.

Comorbilidades	Foco infeccioso	Valores de gasometría venosa basal pH= HCO ₃ = SatO ₂ = PO ₂ Lactato PvCO ₂ =
Valores de gasometría venosa 6 horas pH= HCO ₃ = SatO ₂ = PCo ₂ Lactato PvCO ₂ =	Valores de gasometría arterial basal pH= HCO ₃ = SatO ₂ = PCO ₂ Lactato PaCO ₂ =	Valores de gasometría arterial basal pH= HCO ₃ = SatO ₂ = PCO ₂ lactato PaCO ₂ =
Comentarios:		

ANEXO 3. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SEPSIS.

Infección, documentada o sospechosa y los siguientes factores:

1. Variables generales

Fiebre
Hipotermia
Taquicardia
Taquipnea
Estado mental alterado
Edema importante
Hiperglucemia en ausencia de diabetes

2. Variables inflamatorias

Leucocitosis
Leucopenia
Bandas

3. Variables Hemodinámicas

Presión arterial sistólica (PAS) <90mmHg o una disminución de la PAS >40mmHg

4. Variables de disfunción orgánica

Hipoxemia arterial
Oliguria aguda
Aumento de creatinina
Anomalías de Coagulación
Íleo
Trombocitopenia
Hiperbilirrubinemia

5. Variables de Perfusión tisular

Hiperlactatemia
Reducción en llenado capilar o moteado

- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

ANEXO 4. SEPSIS GRAVE.

Hipoperfusión tisular o disfunción orgánica inducida por sepsis.

- Hipotensión inducida por sepsis
 - Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
 - Diuresis < 0.5 ml/kg/h durante más de 2h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos
 - Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ <250 con ausencia de neumonía como foco de infección
 - Lesión pulmonar aguda con PaO₂ /FiO₂ < 200 por neumonía como foco de infección
 - Creatinina > 2.0 mg/dL
 - Bilirrubina > 2 mg/dL
 - Recuento de plaquetas < 100 000 uL
 - Coagulopatía INR > 1.5
-
- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

ANEXO 5. REANIMACION INICIAL

1. La reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre > 4mmol/L). Objetivos durante las primeras 6h de reanimación.
 - a) Presión venosa central (PVC) 8-12mmHg
 - b) Presión arterial media (PAM) >65mmHg
 - c) Diuresis > 0.5ml/kg/h
 - d) Saturación de oxígeno venosa central de 70%

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

1. Administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque séptico o sepsis grave.
2. El tratamiento antibiótico empírico inicial incluye uno o más fármacos que han demostrado actividad contra todos los patógenos probables y que penetran, en concentraciones adecuadas, en los tejidos que se supone son la fuente de la sepsis.

ASISTENCIA HEMODINÁMICA Y TRATAMIENTO AUXILIAR

Tratamiento con fluidos para sepsis grave.

1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis grave y choque séptico
2. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis grave y choque séptico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides.
3. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30ml/kg de cristaloides

Vasopresores.

1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de PAM de 65mmHg
 2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección
- Adaptado de: Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico. En ccmjournal.org Febrero 2013

