



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**CO₂ VENOSO Y ARTERIAL COMO
MARCADOR DE SUPERVIVENCIA
EN EL PACIENTE SÉPTICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA:
DR. JOVANNI CAMACHO SANTANA**

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

ASESORES DE TESIS:

**DR. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
DR. MARCO TULIO REYNOSO MARENCO**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
127.2017**

Ciudad Universitaria, CDMX., 2017





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.

**DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

**DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ
ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**

**DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR**

**DR. RICARDO SANTIAGO RAMÍREZ
ASESOR DE TESIS**

**DR. MARCO TULIO REYNOSO
MARENCO
ASESOR DE TESIS**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el valor pronóstico de las cifras de la diferencia veno arterial de PCO_2 (ΔPCO_2) y de la relación de la diferencia veno arterial de CO_2 entre la diferencia arterio venosa de O_2 ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$), ambos marcadores en relación con la supervivencia de los pacientes con Sepsis o choque séptico atendidos en un servicio de medicina interna.

Métodos: Estudio de investigación observacional, analítico, retrospectivo, y transversal, analizándose expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del HG Darío Fdez. ISSSTE entre enero-diciembre de 2016

Resultados: Se incluyeron un total de 35 pacientes para nuestro estudio ($n=35$), con un rango de edad de 62 a 82 años de edad (media de 72 años), de los cuales 51% fueron del sexo masculino y 49% del sexo femenino, del total de pacientes 49% sobrevivió y 51% falleció. Respecto ΔPCO_2 se identificándose un punto de corte de acuerdo a la media de pacientes fallecidos con un valor de 7 mmHg ($p=0.033$). El análisis de correlación de sobrevida de las variables lactato (1.6 para los sobrevivientes y 2.51 para los fallecidos), $\Delta\text{v-A PCO}_2$ (3.8 para los sobrevivientes y 7 para los fallecidos) y %de Saturación Venosa Central (78.4 para los sobrevivientes y 68.6 para los fallecidos), con una $P=0.033$, 0.027, 0.027 respectivamente, todo lo anterior al T0. Para el ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) (1.2 para los sobrevivientes y 2.05 para los fallecidos) y el valor de SOFA (8.1 para los sobrevivientes y 10.38 para los fallecidos) $p=0.015$ y 0.026 respectivamente. El análisis de seguimiento sobrevida (T0, T6, T12, T24) encontró significancia únicamente con la variable saturación venosa ($p=0.002$)

Discusión: Encontramos correlación en cuanto a lo descrito en la literatura aunque con algunas peculiaridades, en nuestra población el punto de corte para $\Delta\text{v-A PCO}_2$ es 7 como marcador de mal pronóstico; en relación a marcador de hipoperfusión y respuesta al tratamiento el ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) resultó ser un buen marcador concordante con la literatura sobre todo aplicado a las 6 hrs y en corelacionandolo con otros predictores como pudiera ser el SOFA.

Conclusiones: De acuerdo a lo analizado la junto con el lactato, $\Delta\text{v-A PCO}_2$ y saturación venosa son marcadores pronósticos útiles en el abordaje inicial del sepsis, el ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) y el SOFA son mejores predictores a las 6hrs de identificado el cuadro de Sepsis.

Palabras clave

Sepsis, Supervivencia, PCO_2 Venoso y Arterial, Saturación Venosa, Lactato.

SUMMARY

Objective: To evaluate the prognostic value of the venousarterial PCO₂ difference ($\Delta v\text{-A PCO}_2$) and of the arterial-venous CO₂ difference between the venous arteriovenous difference of O₂ ($\Delta v\text{A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$), both markers in relation to the survival of patients with sepsis or septic shock treated in an internal medicine service.

Methods: An observational, analytical, retrospective and cross-sectional study was carried out, analyzing the records of patients treated at the Internal Medicine Service of the HG Darío Fdez. ISSSTE between January and December 2016

Results: A total of 35 patients were included for our study (n = 35), ranging in age from 62 to 82 years (mean of 72 years), of which 51% were male and 49% Female, of the total of patients 49% survived and 51% passed away. With regard to $\Delta v\text{-APCO}_2$, a cutoff point was identified according to the mean number of deceased patients with a value of 7 mmHg (p = 0.033). The survival correlation analysis of the lactate variables (1.6 for survivors and 2.51 for the deceased), $\Delta v\text{-A PCO}_2$ (3.8 for survivors and 7 for the deceased) and% of Central Venous Saturation (78.4 for survivors and 68.6 for the deceased), with a P = 0.033, 0.027, 0.027 respectively, all before T₀. For the ($\Delta v\text{-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) (1.2 for survivors and 2.05 for the deceased) and the SOFA value (8.1 for survivors and 10.38 for the deceased) p = 0.015 and 0.026 respectively. The survival follow-up analysis (T₀, T₆, T₁₂, T₂₄) found significance only with the variable venous saturation (p = 0.002)

Discussion: We found correlation as described in the literature although with some peculiarities, in our population the cut-off point for $\Delta v\text{-A PCO}_2$ is 7 as a marker of poor prognosis; ($\Delta v\text{-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) was found to be a good marker consistent with the literature, mostly applied at 6 hrs and correlating with other predictors such as SOFA.

Conclusions: According to what was analyzed along with lactate, $\Delta v\text{A PCO}_2$ and venous saturation are useful prognostic markers in the initial approach to sepsis, ($\Delta v\text{A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-VO}_2$) and SOFA are better predictors at 6 hrs of identified the picture of Sepsis.

Keywords

Sepsis, Survival, Venous and Arterial PCO₂, Venous Saturation, Lactate

AGRADECIMIENTOS

A mis abuelos Máximo y Nabora, que más que mis abuelos son mis padres, gracias porque sin ellos nada de esto hubiese sido posible.

A mis tías Elizabeth y Vero por su apoyo incondicional.

A mi tío Juan por siempre alentarme a continuar adelante.

A Lili, gracias por apoyarme incondicionalmente en todo momento.

A mis maestros de los cuales durante estos cuatro años no solo he adquirido conocimientos científicos sino también lecciones de vida, gracias por todo.

A mis primos, amigos y a mis compañeros residentes de quienes no paro de aprender.

Al equipo que permitió que este trabajo se completara, gracias Nadia, Sara, Pablo y Dr. Reynoso.

A mi madre quien seguramente estaría muy orgullosa...

INDICE

	Pág.
Resumen-----	4
Summary-----	5
Agradecimientos-----	6
1.-Introduccion-----	8
2.-Justificacion-----	9
3.-Hipotesis-----	10
4.-Objetivo-----	10
5.-Material y Métodos-----	11
5.1 Diseño estadístico -----	11
5.2 Tamaño de Muestra -----	11
5.3 Criterios de Inclusión-----	12
5.4 Criterios de Exclusión-----	12
5.5 Criterios de Eliminación-----	12
5.6 Material-----	13
5.7 Definición de variables y unidades de medida-----	13
6.-Consideraciones Éticas-----	16
7.-Resultados-----	17
8.-Discusion-----	27
9.-Conclusiones-----	29
10.-Bibliografia-----	30
11.-Anexos-----	32

1.-INTRODUCCION

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección. En la práctica clínica, dicha disfunción orgánica puede ser representada por un aumento en el Sequential [Sepsis-related] Organ Assessment (SOFA) de 2 puntos o más, que está asociada con un mortalidad superior al 10%. El choque séptico a su vez debe definirse como un subconjunto de sepsis relacionado con anomalías profundas circulatorias, celulares y metabólicas están asociadas con un mayor riesgo de mortalidad que con la sepsis sola. Los pacientes con shock séptico de manera clínica son clínicamente definidos por un requerimiento de vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg O mayor y nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol / L (> 18 mg / dl) en ausencia de hipovolemia¹.

La sepsis es una enfermedad frecuente en los servicios de Medicina Interna; en nuestro país en las unidades de terapia intensiva se ha reportado una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, con una mortalidad es de 30%.^{2,3} De acuerdo con estadísticas publicadas por la Dirección General de Información en Salud en nuestro país la septicemia y la neumonía ocuparon el lugar número de 20 y 9 respectivamente a nivel nacional como causas de morbilidad.⁴ Además la neumonía que es la principal causa de sepsis, choque séptico y muerte cuenta con una incidencia de 109 por cada 100,000 habitantes.⁵ El choque séptico, es clasificado como distributivo, y es la forma más común de dicho estado, seguido del cardiogénico e hipovolémico.⁶

Las estrategias de un adecuado control del proceso infeccioso así como de las medidas de soporte para afrontar dicho problema debido al riesgo de disfunción orgánica asociada han cobrado gran importancia, el uso de manejo antibiótico y/o quirúrgico oportuno⁷, terapias de soporte ventilatorio, renal y cardiovascular han cobrado gran importancia.

El mejor entendimiento del proceso séptico ha hecho que sea posible establecer mecanismos de monitoreo tanto invasivos como no invasivos, y de la misma manera establecer marcadores pronósticos relacionados con la mortalidad de los pacientes con sepsis y choque séptico

Encontrar marcadores biológicos o de laboratorio que nos orienten acerca de la evolución y del pronóstico de los pacientes con sepsis es de vital importancia para optimizar el manejo de estos pacientes.

Con el objetivo de correlacionar el estado de hemodinamia con marcadores gasométricos en 1993, Durkin y colaboradores analizaron la correlación entre alteraciones del ph arterial-venoso mixto con el índice cardiaco, observándose de manera adicional que existía variación en los niveles de PCO₂ arterial y venoso, correlacionando con el índice cardiaco encontrándose valores de 7.4 en relación a la diferencia veno-arterial de

PCO₂ (Δ PCO₂) en aquellos en los que se encontraban con índice cardiaco disminuido.¹⁰

Cuschieri y colaboradores encontraron que existe similitud entre las cifras de CO₂ mixta y central correspondiente sangre venosa pulmonar y de catéter venoso central.¹¹ En 2005 el mismo Cuschieri haciendo uso de niveles de PCO₂ de sangre arterial y venosa central se corroboró dicha relación inversa existente con el índice cardiaco, llamando la atención la presencia que diversas causas encontradas como motivo de disminución del tal índice, por lo que se presume que la hipercapnia venosa es dependiente del flujo circulatorio y por tanto en condiciones de alteración de la microcirculación como es el caso de la sepsis es un indicador de metabolismo anaerobio.^{12,13.}

En 2008 Fabrice y colaboradores tomando en cuenta el punto de corte mayor 6 identificado por Cuschieri realizaron un estudio en pacientes con sepsis atendidos en una unidad de terapia intensiva estudiaron la diferencia veno-arterial de PCO₂ en la cual se identificó mayor mortalidad en los pacientes que tenían niveles más elevados de Δ PCO₂¹⁴. A la par de lo anterior, trabajos experimentales han considerado además que la isquemia e hipoxia tisular está relacionada con la alteración de la microcirculación y que la Δ PCO₂ puede ser un marcador de flujo.¹⁵⁻²¹

Por lo cual contar con marcadores que identifiquen alteraciones en el flujo de la microcirculación es de utilidad como predictores de mortalidad así como en el monitoreo de los pacientes con sepsis o choque séptico.²²

En 2015 Ospina y col. Agregaron el cociente de la Δ PCO₂ entre el contenido arterio-venoso de O₂ ($(\Delta v-A \text{ PCO}_2) / (\Delta Ca-VO_2)$) como marcador de anaerobiosis al agregarse a la ecuación el aporte de oxígeno al integrar el contenido arterio-venoso de O₂, por lo que si la generación de CO₂ es mayor que el aporte de O₂ se estaría infiriendo un predominio del metabolismo anaerobio y por ende de disfunción de la microcirculación. De acuerdo a lo anterior observaron que niveles mayores de 1 de $(\Delta v-A \text{ PCO}_2) / (C\Delta a-VO_2)$ se encuentran relacionados con menor sobrevivida y en mayor medida cuando se encuentran asociados a niveles elevados de lactato.^{23,24}

2.-JUSTIFICACION

El realizar un estudio en el que se correlacione las cifras de PCO₂ en gasometría venosa y arterial con la mortalidad del paciente nos permitirá ampliar herramientas pronósticas y de evolución del paciente séptico lo que permitirá evaluar de manera continua la evolución del paciente permitiendo establecer estrategias oportunas para mejorar su supervivencia.

La medición de PCO_2 arterial y venosa es un recurso, con el cual contamos en nuestro hospital, no siempre así con lactato el cual es considerado el marcador bioquímico de primera elección en el monitoreo de evolución y pronóstico del paciente con sepsis.

La utilización de parámetros gasométricos de PCO_2 arterial y venoso es un recurso accesible y habitual en un servicio de medicina interna como es nuestro caso, ya que no siempre es posible contar con herramientas de monitorización tales como USG, ecocardiograma, cateterismo de arterial pulmonar, etc.

Por tanto las cifras de CO_2 venoso y arterial son de utilidad para correlacionarlas con un estado de hipoperfusión tisular y probabilidad de mayor mortalidad. Identificar elevaciones de los parámetros mencionados permitirá una respuesta temprana para el abordaje y manejo de los pacientes con sepsis mejorando su supervivencia. En nuestro país existen pocos estudios observacionales realizados a este respecto, la mayoría de ellos realizados en unidades de terapia intensiva, lo que evita una adecuada extrapolación de acuerdo a las características de nuestra población.

3.-HIPOTESIS

Hipótesis nula: No habrá correlación entre cifras mayores a la media de la muestra en relación a la diferencia Venó-arterial de CO_2 ($\Delta\text{VA-PCO}_2$) y el cociente Venó/arterial de CO_2/O_2 ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-V O}_2$) en asociación con mayor mortalidad en los pacientes con sepsis o choque séptico.

Hipótesis alterna: Si habrá correlación entre cifras mayores a la media de la muestra en relación a la diferencia Venó-arterial de CO_2 ($\Delta\text{VA-CO}_2$) y el cociente Venó/arterial de CO_2/O_2 ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-V O}_2$) en asociación con mayor mortalidad en los pacientes con sepsis o choque séptico.

4.-OBJETIVO

Correlacionar niveles de ($\Delta\text{VA-CO}_2$) y de ($\Delta\text{v-A PCO}_2$) / ($\Delta\text{Ca-V O}_2$) con la supervivencia en los pacientes con sepsis o choque séptico en un servicio de medicina interna.

5.-MATERIAL Y METODOS

5.1.-DISEÑO ESTADISTICO

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, y transversal. Se revisaron expedientes de pacientes atendidos en el Servicio de Medicina Interna del HG Darío Fdez. ISSSTE atendidos entre enero-diciembre de 2016, con diagnóstico de sepsis o choque séptico, en donde se analizó la relación de $\Delta VA-PCO_2$ y del $(\Delta v-A PCO_2) / (\Delta Ca-VO_2)$, ambos como marcadores de sobrevida.

Se recopilaron variables de manera transversal al tiempo 0 (T0) a las 6hrs (T6) a las 12hrs (T12) y a las 24 hrs (T24). El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico STATA v12. Se realizó análisis estadístico descriptivo con medidas de tendencia central, medidas de resumen y medidas de dispersión. El análisis inferencial no paramétrico con Método de Log-Rank; paramétrico con prueba ANOVA y Correlación de Pearson.

Se realizó cálculo de $\Delta v-A PCO_2$ y del $(\Delta v-A PCO_2) / (\Delta Ca-VO_2)$ mediante método de Fick se anexa formulario (ANEXO 1)

5.2.- TAMAÑO DE MUESTRA

Se calcula tamaño de muestra para estudio cualitativo en una población finita por conveniencia.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

n= Tamaño de muestra

N= Universo

Z= Valor de Z crítico

d= nivel de precisión absoluta

p=proporción aproximada del fenómeno en estudio

q=proporción de población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1-p)

De lo anterior tomando Z (1.96) con un nivel de confianza del 95% con porcentaje de error 5% con valor de d o valor de precisión absoluta de d= 0.05, calculado a un universo total de

pacientes diagnosticados durante el año 2016 con sepsis o choque séptico con una N=70 quedando la formula como sigue:

$$n = \frac{70 (1.96)^2 (0.95 \times 0.05)}{(0.05)^2 (70-1) + (1.96)^2 (0.95 \times 0.05)}$$

$$n=33$$

5.3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital general Dr. Darío Fernández fierro que a su ingreso o durante su estancia en el servicio se hubiera realizado el diagnóstico de sepsis o choque séptico de acuerdo a los criterios del 3er Consenso internacional de sepsis y choque septico¹.
- Que se haya colocado línea central durante su hospitalización.
- Que se haya realizado la toma de gasometría arterial y venosa central en al menos dos ocasiones al momento de la colocación a las 6 horas de la primera toma.

5.4.-CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes menores a 17 años
- Pacientes con sepsis en quienes a pesar de contar con catéter venoso central no haya sido posible la toma de gasometría venosa.
- Pacientes con sepsis con alguna contraindicación para colocación de catéter venoso central.
- Pacientes con sepsis son alguna contraindicación para toma de gasometría arterial.
- Pacientes con respuesta inflamatoria sistémica sin criterios para sepsis.
- Expedientes con información incompleta
- Que durante sus estancia no cuenten con más de una determinación de gasometría arterial y venosa.

5.5.- CRITERIOS DE ELIMINACION

- Que hubieran sido trasferido posterior a su ingreso a Medicina Interna a otro servicio de atención diferente o trasladada a otra unidad de atención para su manejo.

5.6 MATERIAL

-Gasómetro GEM PREMIER 3000 IL WERFEN, # SERIE 31370

-Expedientes.

-Bioestadística y Archivo Clínico.

5.7.-DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	CATEGORIA
SEXO	Características fenotípicas y genotípicas que distinguen al hombre de la mujer	-Independiente -Cualitativa -Nominal	Nominal	1.-Hombre 2.-Mujer
EDAD	Número de años desde el Nacimiento	-Independiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Edad en años
CAUSA DE LA SEPSIS	En referencia al diagnóstico nosológico que origina el estado de sepsis.	-Independiente -Cualitativa -Nominal	Nominal	1.-Neumonía comunitaria 2.-Neumonía nosocomial 3.-Infección de vías urinarias com. 4.- Infección de vías urinarias nosocomial 5.-Infección de piel y tejidos blandos 6.-Sepsis abdominal 7.- Neuroinfección
TIEMPO DE EVOLUCION	Tiempo en horas de evolución del	-Independiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Tiempo en horas

	inicio de sepsis.			
$\Delta VA-pCO_2$	Diferencia Venovenosa arterial de la presión parcial de CO ₂	-Independiente -Cuantitativa -Continua	Razón	Valor obtenido en mmHg
$(\Delta v-A PCO_2) / (\Delta Ca-V O_2)$	Cociente de la diferencia Venovenosa arterial de CO ₂ entre la diferencia arterio-venosa de la concentración de O ₂ .	-Independiente -Cuantitativa -Continua	Razón	Valor obtenido en mmHg/ml
LACTATO SERICO	Producto de la reducción del en una reacción catalizada por la enzima L-lactato deshidrogenasa y de esta forma se regenera el NAD ⁺ y la glucólisis puede continuar.	-Independiente -Cuantitativa -Continua	Razón	Cantidad en MMOL/L
PRESION ARTERIAL MEDIA	Estimada como el doble de la Presión Arterial Sistólica más el Valor de la Presión Arterial Sistólica, todo lo anterior dividido entre tres.	-Independiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Cantidad en número.
COMORBILIDADES DEL PACIENTE	Presencia de enfermedades concomitantes en este caso al proceso infeccioso	-Independiente -Cualitativa -Nominal	Nominal	1.-Si 2.-No

	motivo de la hospitalización del paciente.			
SATURACION VENOSA CENTRAL	Nivel de saturación medido en Sangre venosa extraída de catéter venoso central.	-Independiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Medida en porcentaje que puede ir de 0 al 100%.
VALORES DE (SOFA)	El SOFA es el acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment score (score SOFA). Es utilizado para seguir el estado del paciente en estado crítico. Es uno de los puntajes utilizados habitualmente en unidades de cuidados intensivos y brinda datos dinámicos sobre el estado del paciente.	-Independiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Valor en Puntos
Supervivencia	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de Sepsis o choque séptico hasta la ocurrencia de la muerte.	-Dependiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Tiempo representado o en días.

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta su egreso.	-Dependiente -Cuantitativa -Discreta	Escalar	Tiempo representado o en días.
PRESENCIA DE DISFUNCION ORGANICA ASOCIADA	Presencia de disfunción cardiovascular, hematológica, respiratoria o renal.	-Dependiente -Cualitativa -Nominal	Nominal	1- Si 2- No
TERAPIA DE SOPORTE	Se refiere para el caso de que el paciente haya requerido de apoyo de aminas vasoactivas, transfusión de hemoderivados , apoyo mecánico ventilatorio invasivo o no invasivo o diálisis.	-Dependiente -Cualitativa -Nominal	Nominal	1.-Si 2.-No

Tabla 1. Variables de Estudio

6.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

- DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Adoptada por la

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM,
Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

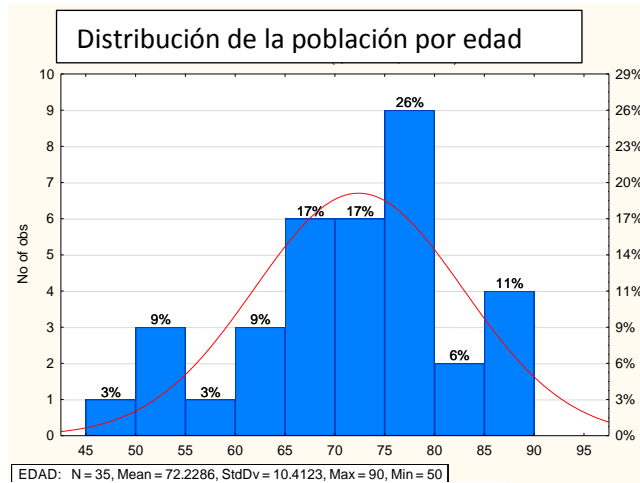
LEY GENERAL DE SALUD. México 7 de febrero de 1984. Texto vigente,
Últimas reformas publicadas DOF 04-06-2015. Artículos 96 al 103.

- El comité de ética e investigación del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro aprobó el estudio (número de protocolo 127.2017).

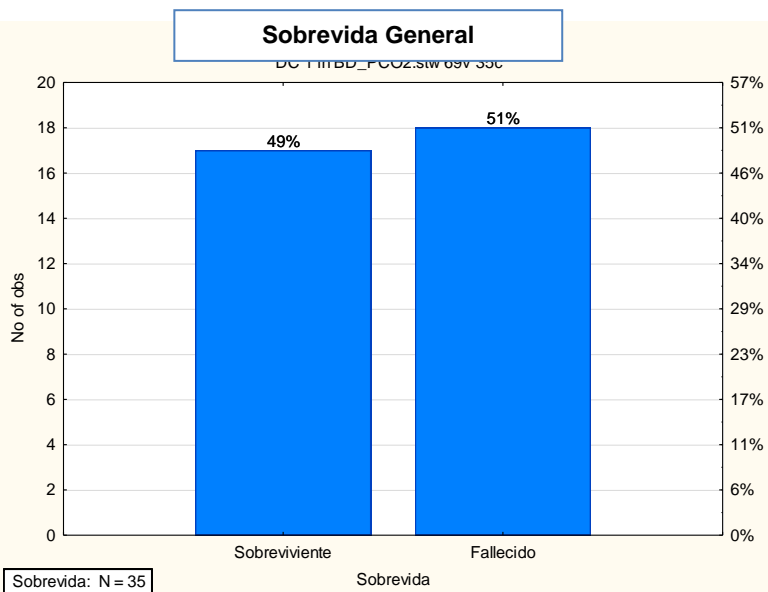
7.-RESULTADOS

Un total de 70 pacientes fueron diagnosticados con sepsis o choque séptico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Darío Fernández del 1 enero de 2016 a 31 de diciembre de 2016, de dicho universo se calculó una muestra representativa de 33 pacientes, realizándose selección probabilística aleatorizada, se decidió incluir a 35 pacientes para nuestro estudio (n=35), con un rango de edad de 62 a 82 años de edad (media de 72 años), de los cuales 51% (18 pacientes) fueron del sexo masculino y 49% (17 pacientes) del sexo femenino, del total de pacientes 49% sobrevivió y 51% falleció, la presión arterial sistólica (PAS) con una media de 106 mmHg, Presión Arterial Media con media de 72, con estancia intrahospitalaria media de 22 días (rango de 2-84 días) y mortalidad en tiempo a partir del diagnóstico con media de 10 días (rango de 1-24 días) para los fallecidos.

Respecto al universo en la muestra estadística se encontró que se comportaba como una distribución de población normal. (Graficas 1 y 2).



Grafica 1.- Población por edad



Grafica 2.- Sobrevida General

Variable	N	Media	desv. Est.	Mínimo	Mediana (P50)	Máximo	P5	P95	Rango	Rango Intercuartilil co	Skewness	Kurtosis
EDAD	35	72.23	10.41	50	74	90	52	86	40	11	-0.56	-0.30
HRS DE EVOLUCION	35	27.83	37.52	3	10	192	3	72	189	42	2.77	10.00
PAS (MMHG)	35	106.94	29.44	11	105	180	62	162	169	21	-0.31	3.26
PAM	35	75.50	14.88	43	72	112	55	111	69	17	0.59	0.74
0 7VA-CO2 (MMHG)	35	5.49	4.55	-3	4	20	0	14	23	6	1.13	1.96
0 Relacion (7v-A PCO2) / (7a-V Ca O2) (MMHG/ML)	35	2.39	4.09	-3.4	1.3	21	0	12	24.4	1.6	3.31	13.11
0 SAT VENOSA (%)	35	73.37	13.29	38	75	100	41	92	62	18	-0.71	0.92
0 LACTATO (MMOL/L)	35	2.10	1.14	0.6	2	6	1	4.5	5.4	1	1.58	3.01
0 SOFA (PUNTOS)	35	9.43	3.05	4	9	15	4	15	11	5	0.05	-0.82
6 7VA-CO2 (MMHG)	34	5.21	2.54	1	5.5	12	2	9	11	4	0.33	-0.10
6 Relacion (7v-A PCO2) / (7a-V Ca O2) (MMHG/ML)	34	1.67	1.01	0.02	1.3	5.3	0.35	3	5.28	1.4	1.45	3.67
6 SAT VENOSA (%)	34	73.62	7.86	57	75	85	58	83	28	10	-0.70	-0.38
6 LACTATO (MMOL/L)	34	2.05	1.13	0	2	6	0.5	4	6	1.2	1.30	3.55
6 SOFA (PUNTOS)	34	9.35	2.93	1	10	15	4	13	14	5	-0.65	0.58
12 7VA-CO2 (MMHG)	7	5.86	4.30	1	4	12	1	12	11	9	0.54	-1.40
12 Relacion (7v-A PCO2) / (7a-V Ca O2) (MMHG/ML)	7	3.01	2.78	0.2	1.8	8	0.2	8	7.8	4.32	0.97	0.38
12 SAT VENOSA (%)	7	60.97	29.42	0.8	70	83	0.8	83	82.2	35	-1.81	3.10
12 LACTATO (MMOL/L)	7	1.71	1.14	0.7	1.2	4	0.7	4	3.3	1.2	1.60	2.59
12 SOFA (PUNTOS)	3	9.33	2.52	7	9	12	7	12	5	5	0.59	
7VA-CO2 (MMHG)	8	5.63	4.03	-1	5.5	12	-1	12	13	4.5	0.09	0.28
Relacion (7v-A PCO2) / (7a-V Ca O2) (MMHG/ML)	8	2.04	1.49	-0.26	2.085	4.8	-0.26	4.8	5.06	1.5	0.44	1.21
SAT VENOSA (%)	9	75.89	6.25	69	76	88	69	88	19	8	0.75	0.08
LACTATO (MMOL/L)	7	1.94	1.18	0.8	1.7	4	0.8	4	3.2	2.1	0.97	-0.02
SOFA (PUNTOS)	18	9.72	2.87	3	11	14	3	14	11	5	-0.85	0.14
48 SOFA (PUNTOS)	33	9.61	3.98	1	10	16	3	16	15	5	-0.32	-0.67
TIEMPO DE ESTANCIA HOSP (DIAS)	35	22.03	14.89	2	20	84	4	49	82	17	2.22	8.02
TIEMPO DE ESTANCIA HOSP (DIAS)	35	22.03	14.89	2	20	84	4	49	82	17	2.22	8.02
DIAS DE APOYO_AMINAS VASOACTIVAS	25	5.24	3.38	1	4	15	1	10	14	4	1.10	1.39
DIAS DE APOYO_TX SUSTITUTIVO RENAL	4	12.00	8.83	6	8.5	25	6	25	19	11	1.79	3.21
DIAS DE APOYO_VENT. MECANICA	19	11.58	7.27	4	9	32	4	32	28	9	1.31	2.05

Tabla 3.- Variables demográficas

Se realizó análisis con prueba de ANOVA de variables cuantitativas (tabla 2 y tabla 3) con los siguientes hallazgos, de los cuatro momentos de análisis a lo Largo del estudio 1 (T0 inicial), 2 (T6 horas), 3 (T12 horas), 4 (T24 horas), donde se midieron las variables de tipo cuantitativas de: SOFÁ, lactato, ΔPCO_2 , relación $(\Delta v\text{-A PCO}_2) / (\Delta\text{Ca-VO}_2)$ teniendo únicamente significaría estadísticamente el T0 respecto a ΔCO_2 , saturación venosa y lactato, además en T6 respecto a la relación $(\Delta v\text{-A PCO}_2) / (\Delta\text{Ca-VO}_2)$ y SOFÁ, en suma dichos parámetros son de importancia en la clínica.

Variable	Analysis of Variance (DC 1 in BD_PCO2.stw)							
	SS Effect	df Effect	MS Effect	SS Error	df Error	MS Error	F	p
EDAD	172.952	1	172.952	3513.22	33	106.461	1.624559	0.211359
HRS DE EVOLUCION	514.762	1	514.762	47358.21	33	1435.097	0.358695	0.553321
PAS (MMHG)	103.137	1	103.137	29374.75	33	890.144	0.115866	0.735720
PAM	10.492	1	10.492	7514.95	33	227.726	0.046074	0.831362
0 ?VA-CO2 (MMHG)	91.328	1	91.328	611.42	33	18.528	4.929251	0.033387
0 Relacion (?v-A PCO2) / (?a-V Ca O2) (MMHG/ML)	22.424	1	22.424	546.88	33	16.572	1.353113	0.253077
0 SAT VENOSA (%)	839.776	1	839.776	5166.40	33	156.557	5.364012	0.026912
0 LACTATO MMOL/L	6.177	1	6.177	38.01	33	1.152	5.362082	0.026938
0 SOFA (PUNTOS)	3.196	1	3.196	313.38	33	9.496	0.336513	0.565789
6 ?VA-CO2 (MMHG)	17.844	1	17.844	195.72	32	6.116	2.917470	0.097310
6 Relacion (?v-A PCO2) / (?a-V Ca O2) (MMHG/ML)	5.822	1	5.822	27.88	32	0.871	6.681922	0.014504
6 SAT VENOSA (%)	47.779	1	47.779	1990.25	32	62.195	0.768216	0.387302
6 LACTATO (MMOL/L)	4.469	1	4.469	37.80	32	1.181	3.784116	0.060572
6 SOFA (PUNTOS)	41.049	1	41.049	242.72	32	7.585	5.412027	0.026491
12 ?VA-CO2 (MMHG)	12.190	1	12.190	98.67	5	19.733	0.617761	0.467476
12 Relacion (?v-A PCO2) / (?a-V Ca O2) (MMHG/ML)	4.425	1	4.425	41.88	5	8.377	0.528267	0.499925
12 SAT VENOSA (%)	2627.524	1	2627.524	2566.51	5	513.302	5.118866	0.073123
12 LACTATO (MMOL/L)	0.001	1	0.001	7.81	5	1.562	0.000686	0.980115
12 SOFA (PUNTOS)	0.167	1	0.167	12.50	1	12.500	0.013333	0.926814
?VA-CO2 (MMHG)	9.075	1	9.075	104.80	6	17.467	0.519561	0.498139
Relacion (?v-A PCO2) / (?a-V Ca O2) (MMHG/ML)	0.079	1	0.079	15.49	6	2.582	0.030423	0.867271
SAT VENOSA (%)	25.689	1	25.689	287.20	7	41.029	0.626122	0.454752
LACTATO (MMOL/L)	0.080	1	0.080	8.28	5	1.655	0.048616	0.834209
SOFA (PUNTOS)	5.975	1	5.975	133.64	16	8.352	0.715344	0.410146
48 SOFA (PUNTOS)	45.206	1	45.206	460.67	31	14.860	3.042042	0.091044
MORTALIDAD POST A DIAGNOSTICO(DIAS)	0.000	0		894.44	17	52.614	0.000000	
TIEMPO DE ESTANCIA HOSP (DIAS)	152.501	1	152.501	7388.47	33	223.893	0.681133	0.415124
DIAS DE APOYO AMINAS VASOACTIVAS	3.495	1	3.495	271.06	23	11.785	0.296558	0.591290
DIAS DE APOYO TX SUSTITUTIVO RENAL	33.333	1	33.333	200.67	2	100.333	0.332226	0.622574
DIAS DE APOYO VENT. MECANICA	65.132	1	65.132	885.50	17	52.088	1.250409	0.279028

Tabla 3.- Variables analizadas con ANOVA

VARIABLE/SOBREVIDA		SOBREVIVIENTE	FALLECIDO	VALOR DE P
ΔV-A-PCO₂ (MMHG) T0 N=35	n	17	18	0.033
	MEDIA	3.823529	7.055556	
	DE	3.908889	4.645962	
SAT. VENOSA CENTRAL T0 N=35	n	17	18	0.027
	MEDIA	78.41176	68.61111	
	DE	12.40493	12.6125	
LACTATO MMOL/L T0 N=35	n	17	18	0.027
	MEDIA	1.670588	2.511111	
	DE	0.878041	1.229007	
(Δv-A PCO₂) / (ΔCa-V O₂) T6 N= 34	n	16	18	0.015
	MEDIA	1.22875	2.057778	
	DE	0.780469	1.050028	
SOFA (PUNTOS) T6 N=34	n	16	18	0.026
	MEDIA	8.1875	10.38889	
	DE	3.42965	1.974511	

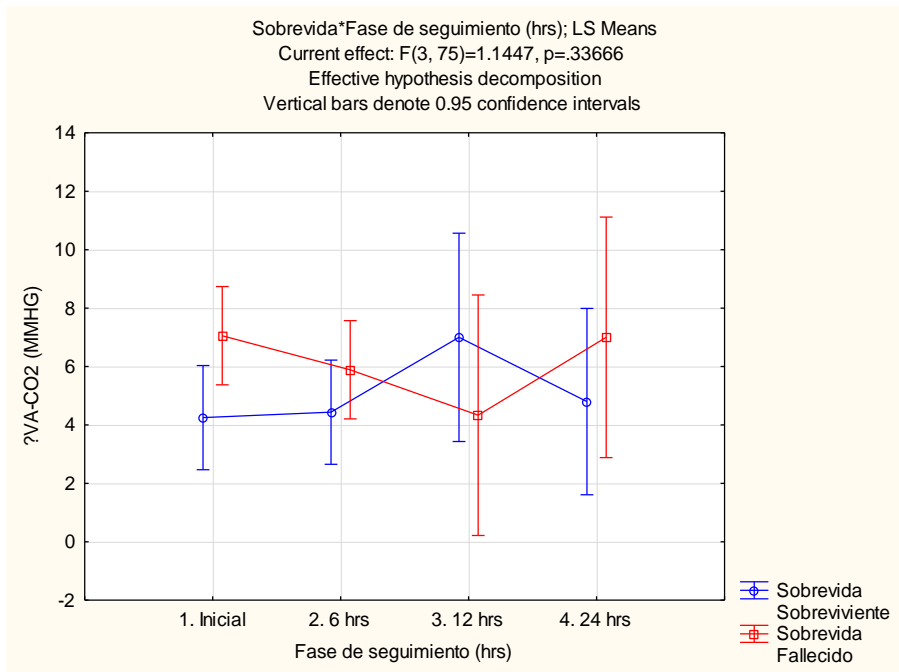
Tabla 4.- Resumen de Variables analizadas con ANOVA con significancia estadística

Por lo que en relación a las variables estadísticamente significativas se realizó análisis de sobrevida a 28 días con prueba de Log-Rank análisis de seguimiento del comportamiento de las variables a T0, T6, T12 y T24, observándose la siguientes tendencias (Tablas 5 a la 9 y (Graficas 3 a la 7):

Univariate Tests of Significance for ?VA-CO2 (MMHG) (DC 2 in BD_PC)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	1481.345	1	1481.345	115.5944	0.000000
Sobrevida	10.620	1	10.620	0.8287	0.365566
Fase de seguimiento (hrs)	5.972	3	1.991	0.1553	0.925946
Sobrevida*Fase de seguimiento (hrs)	44.009	3	14.670	1.1447	0.336667
Error	961.126	75	12.815		

Tabla 5.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para variable Δ VA-PCO₂.

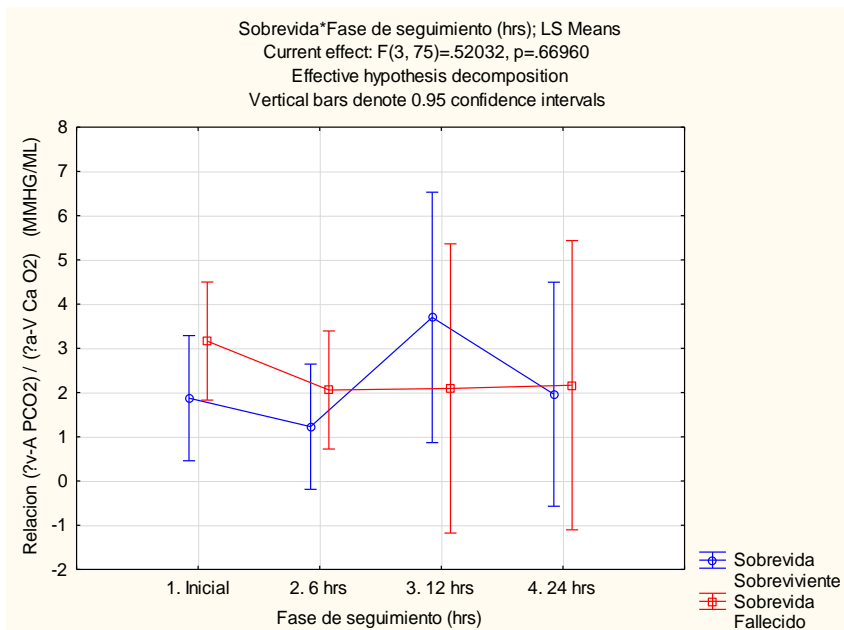
:



Grafica 3.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para variable Δ VA-PCO₂.

Effect	Univariate Tests of Significance for Relacion (?v-A PCO2) / (?a-V Ca O2) (MMHG/ML) (Sigma-restricted parameterization) Effective hypothesis decomposition				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	246.1011	1	246.1011	30.46004	0.000006
Sobrevida	0.3815	1	0.3815	0.04721	0.828576
Fase de seguimiento (hrs)	17.1859	3	5.7286	0.70904	0.549614
Sobrevida*Fase de seguimiento (hrs)	12.6117	3	4.2039	0.52032	0.669598
Error	605.9605	75	8.0795		

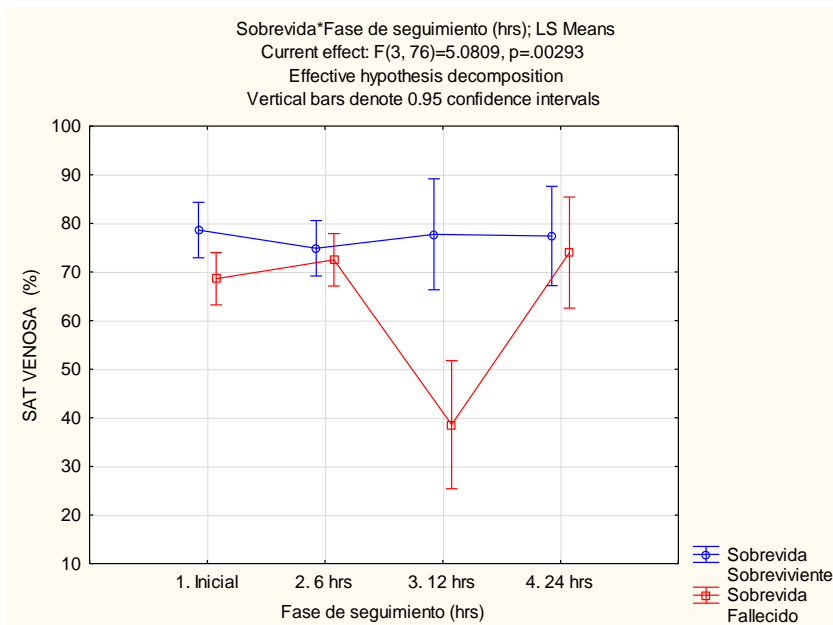
Tabla 6.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para variable ($\Delta v\text{-A PCO}_2$) / ($\Delta \text{Ca-V O}_2$).



Grafica 4.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para variable ($\Delta v\text{-A PCO}_2$) / ($\Delta \text{Ca-V O}_2$).

Univariate Tests of Significance for SAT VENOSA (%) (DC 2 in BD_PCC)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	249124.7	1	249124.7	1893.729	0.000000
Sobrevida	2377.6	1	2377.6	18.074	0.000060
Fase de seguimiento (hrs)	1587.4	3	529.1	4.022	0.010342
Sobrevida*Fase de seguimiento (hrs)	2005.2	3	668.4	5.081	0.002930
Error	9998.0	76	131.6		

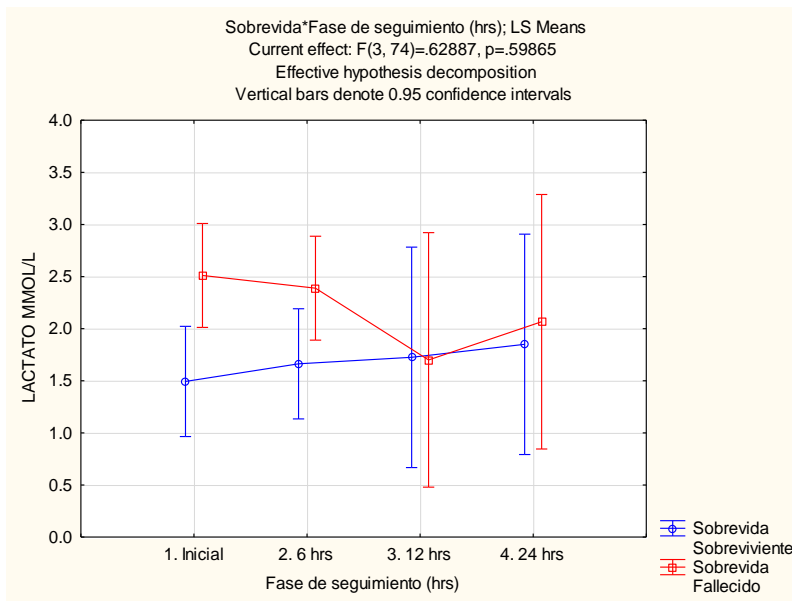
Tabla 7.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable Saturación Venosa Central.



Grafica 5.- Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable Saturación Venosa Central.

Effect	Univariate Tests of Significance for LACTATO MMOL/L (DC 2 in BD_PC) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition				
	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	169.0188	1	169.0188	149.9928	0.000000
Sobrevida	2.6703	1	2.6703	2.3697	0.127979
Fase de seguimiento (hrs)	0.5804	3	0.1935	0.1717	0.915204
Sobrevida*Fase de seguimiento (hrs)	2.1259	3	0.7086	0.6289	0.598659
Error	83.3866	74	1.1268		

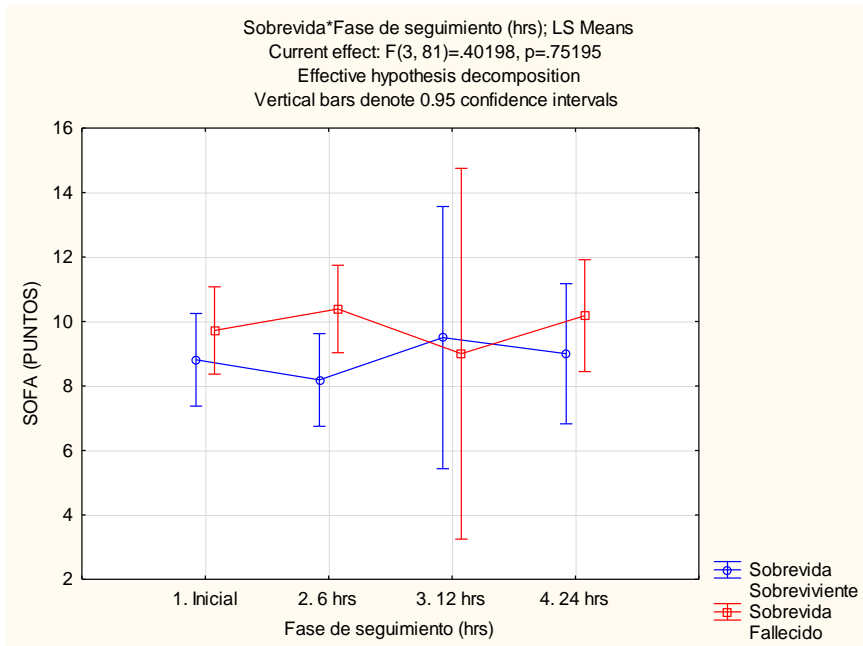
Tabla 8.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable Lactato sérico.



Grafica 6.- Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable Lactato sérico.

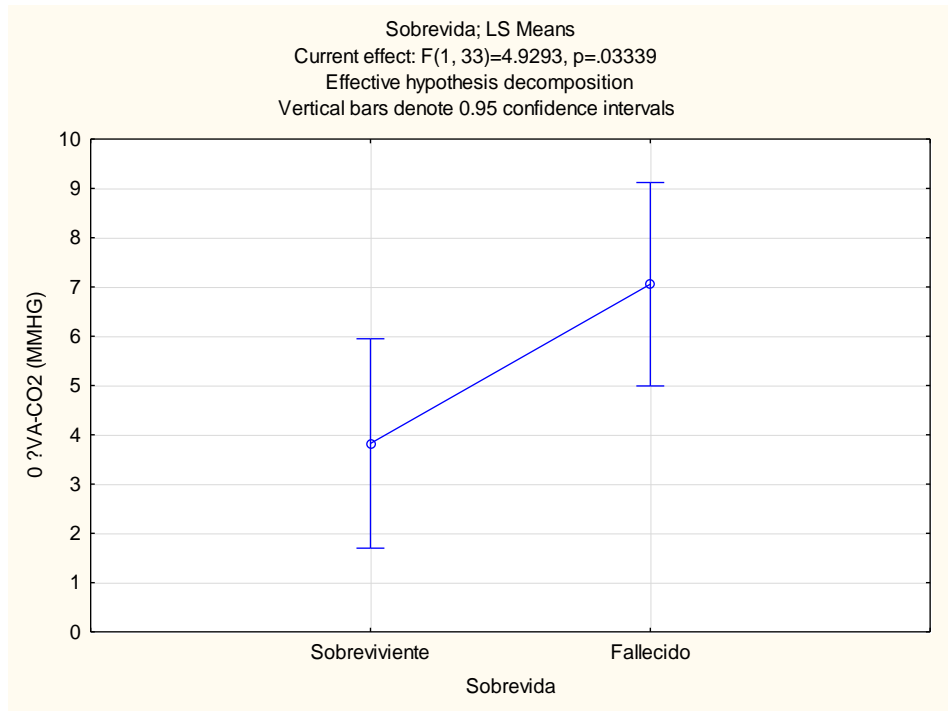
Univariate Tests of Significance for SOFA (PUNTOS) (DC 2 in BD_PC)					
Sigma-restricted parameterization					
Effective hypothesis decomposition					
Effect	SS	Degr. of Freedom	MS	F	p
Intercept	2839.762	1	2839.762	339.8148	0.000000
Sobrevida	7.303	1	7.303	0.8739	0.352652
Fase de seguimiento (hrs)	1.368	3	0.456	0.0546	0.983096
Sobrevida*Fase de seguimiento (hrs)	10.078	3	3.359	0.4020	0.751952
Error	676.900	81	8.357		

Tabla 9.-Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable SOFA.



Grafica 7.- Análisis Seguimiento de Sobrevida para la variable SOFA.

Así mismo se realizó análisis paramétrico de variables cualitativas como método de correlación de variables de Pearson encontrándose relación directa para la variable $\Delta VA-PCO_2$, como se puede observar en la en la gráfica 8.



Gráfica 8.- Gráfica de comparación para la variable $\Delta VA-PCO_2$ en pacientes sobrevivientes (media de 4) y fallecidos (media de 7).

8.-DISCUSION

En nuestra población encontramos que el ΔPCO_2 es un buen predictor para evaluar pronóstico con una correlación directa de aquellos pacientes que fallecieron con niveles elevados de ΔPCO_2 , identificándose un punto de corte de acuerdo a la media de dicho grupo con un valor de 7 mmHg (Gráfica 8) diferente al de 6 mmHg reportado en estudios realizados en unidades de terapia intensiva.

En relación al momento de análisis de correlación de sobrevida con las variables lactato (1.670588 Desviación estándar de (DE) 0.878041 para los sobrevivientes y 2.51 DE 1.22 para los fallecidos), $\Delta v-A PCO_2$ (3.8 DE

3.9 para los sobrevivientes y 7 DE 4.7 para los fallecidos) y %de Saturación Venosa Central (78.4 DE 12.4 para los sobrevivientes y 68.6 DE 12.6 para los fallecidos), con una $P=0.033$, 0.027 , 0.027 respectivamente, todo lo anterior al T0 resultando tener una correlación estadísticamente significativa (Tabla 4), a este respecto nosotros asociamos la elevación de lactato y $\Delta v\text{-A PCO}_2$ así como disminución de %de Saturación Venosa Central en relación a la media en el momento del diagnóstico como marcadores pronósticos y de detección oportuna de sepsis, asociado a ello pensamos que dichas variables deberían ser utilizadas al momento inicial del abordaje y manejo del paciente con sospecha de sepsis y/o choque séptico.

Para el T6 (Tabla 4) fueron significativas estadísticamente la variable $(\Delta v\text{-A PCO}_2) / (\Delta \text{Ca-V O}_2)$ (1.2 DE 0.7 para los sobrevivientes y 2.05 DE 1.05 para los fallecidos) y el valor de SOFA (8.1 DE 3.4 para los sobrevivientes y 10.38 DE 1.9 para los fallecidos), encontrándose dichos valores significativos identificados a las 6 hrs aunque en el análisis de correlación sin identificarse una asociación directa y lineal, por lo que consideramos que en nuestra población estas variables deberán ser utilizados para pronóstico y respuesta al tratamiento instaurado asociadas al apoyo de otros marcadores.

Así mismo llama la atención la correlación significativa identificada en relación a la saturación venosa (Tabla 7 y grafica 5), la cual resultado ser la variable con significancia estadística ($p=.002$) de las cinco evaluadas en el seguimiento de sobrevida en los T0, T6, T12 y T24; aunque llama la atención el comportamiento que tiene con tendencia a disminuir en un principio por debajo de 75% en el grupo de pacientes fallecidos aunque con recuperación a las 24 hrs aunque sin cambiar la evolución hacia muerte (Grafica 5), en este contexto y de acuerdo al fundamento fisiopatológico pensamos que pueda deberse a un estado de hipoxia tisular en el cual la extracción de oxígeno es disminuida lo que da como resultado la aparente normalización de las cifras de saturación venosa.

Por último el comportamiento que tienen las variables las cinco variables en los análisis de seguimiento de sobrevida (graficas 3 a la 7) llama la atención el comportamiento de las curvas de pacientes fallecidos y sobrevivientes en relación al tiempo en la cual todas a excepción de la de saturación venosa tienen similitud en sus valores tanto pacientes con resultado fallecimiento como aquellos sobrevivientes lo cual hace pensar que a las 12 hrs de iniciado el manejo quizás estas parámetros no seas los más adecuados para evaluar su pronóstico o quizás sea el patrón esperado debido al manejo instaurado y a una mejoría parcial sin cambiar el desenlace del paciente, por lo que pensamos en concordancia con estudios internacionales que la mejor evaluación a cerca de la evolución y

el pronóstico del paciente depende de la asociación de más de un marcador.

9.-CONCLUSIONES

- Utilizar ΔPCO_2 es un buen marcador de supervivencia y/o mortalidad ya que tiene una correlación lineal y directa
- El punto de corte de $\Delta\text{v-A PCO}_2$ para los pacientes con sepsis encontrada en nuestra población fue de 7 lo que conlleva a menor probabilidad de supervivencia.
- Las variables ΔPCO_2 , lactato y % saturación Venosa central son buenos marcadores pronósticos al momento del diagnóstico de los pacientes con sepsis y/o choque séptico en nuestra población.
- La variable $(\Delta\text{v-A PCO}_2) / (\Delta\text{Ca-VO}_2)$ y el valor de SOFA son buenos marcadores pronósticos 6 hrs después del momento del abordaje de los pacientes con sepsis y/o choque séptico en nuestra población.
- La variable $(\Delta\text{v-A PCO}_2) / (\Delta\text{Ca-V O}_2)$ depende de otros marcadores para poder contextualizar adecuadamente al paciente, por lo que deberían realizarse estudios subsecuentes en los cuales se analice el comportamiento del ΔPCO_2 así como la Saturación Venosa ambos correlacionado con la Fracción de extracción de oxígeno con la idea de que una extracción baja combinada con saturación venosa oxígeno alta y quizás con ΔPCO_2 alta.
- El comparar nuestros resultados con pacientes ingresados en una Unidad de cuidados intensivos podrá valorar el costo beneficio en caso del paciente al utilizar los marcadores pronósticos comentados, por lo que en un futuro puede ser una línea interesante de investigación.
- Un análisis más profundo de comorbilidades como factores asociados a la evolución del paciente podrían identificar sesgos no identificados por nuestra investigación.

10.- BIBLIOGRAFIA

1. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016; 315(8):801-810.

2. Martín-Ramírez, Andrés Jair Francisco, Domínguez-Borgua Andrés, Vázquez-Flores David. Sepsis. *Med Int Méx* 2014; 30: 159-175.
3. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
4. INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales, Noviembre 2016
5. SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos octubre 2016
6. Vincent JL, De Backer D (2013). Circulatory shock. *N Engl J Med*. 369:1726–1734
7. Lagunes Leonel et al. Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 2016;4(17):330
8. Trejo A, Martínez R, Cerón U, Sagardia L. Relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido carbono sobre contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) versus lactato como marcadores pronóstico en pacientes en estado de choque. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2016;30(2):119-126
9. Hernández A, López H, Etulain J, Olvera C, Aguirre J, Franco J. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25(2):66-70
10. Durkin R, Gergits MA, Reed JF 3rd, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care* 1993; 8:217–21
11. Cuschieri J, Hays G, Rivers EP (1998) Arterial-venous carbon dioxide gradients as an indicator of cardiac index A comparison between the mixed and central circulation. *Crit Care Med* 26:A56
12. Joseph Cuschieri et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* (2005) 31:818–822
13. Briceño Indira. Sepsis: Etiología, Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico. *Medicrit* 2005; 2(9):203-213.
14. Fabrice Valle'e et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock?. *Intensive Care Med* (2008) 34:2218–2225
15. Ince C, Sinaasappel M (1999) Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 27:1369–1377
16. Fink MP (2002) Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration?

17. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ (1992) Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 101:509–515
18. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.
19. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825- 31
20. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013; 41:791-9
21. Backer D, et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence* 2014; 5:1, 73–79.
22. J.Á. Lamsfus-Prieto et al. Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. Una revisión bibliográfica. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2015.11.005>
23. Ospina-Tascón Gustavo A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* (2015) 41:796–805.
24. Gustavo A. Ospina-Tascón. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? . *Intensive Care Med* (2016) 42:211–221

10.-ANEXO

Parámetro	Fórmula	Rango normal		PESO	TALA	TAS	TAD	TAM	FIO2	FC	PVC	Lactato	GASOMETRIA		Rango	
													ARTERIAL	VENOSA		
Superficie Corporal	$SC=(Peso^{0.725}+72)/Peso^{0.90}$		0.07777778													
Presión Arterial Media	TAM=(PADx2)+PAS/3		0													
Hidrogenones (Ht)	$Ht=(PaCO_2 \times 24) / HCO_3^-$	35-45	#/DL/0l													35-45
CO ₂ esperado acidosis	$CO_{2e}=HCO_3^- \times 1.5 + 8$	+/-2mmHg	8													+/-2
CO ₂ esperado alcalosis	$CO_{2e}=HCO_3^- \times 0.7 + 20$	+/-2mmHg	20													+/-2
Índice respiratorio (Ktoby)	$Kt=(PaO_2/FIO_2) \times (P_{a-aO_2}/P_{aO_2})$	>300mmHg	#/DL/0l													>300
Distensibilidad Dinámica	DD=Vt/(P.Pico-PEEP)	>40cmH2O														>40
Distensibilidad Estática	DE=Vt/(P.Meseta-PEEP)	0.5-0.7cmH2O/kg														0.5-0.7
Presión Barométrica (PB)		563mmHg	563													563
Presión de vapor de agua (P.H ₂ O)		47mmHg	47													47
Presión de Gas seco (PGS)	PGS=PB-P.H ₂ O	536mmHg	536													536
Presión Inspirada de Oxígeno (PIO ₂)	$PIO_2=PGS \times FIO_2$	112mmHg (Con FIO ₂ al 21%)	0													112
Presión Alveolar de Oxígeno (PAO ₂)	$PAO_2=PIO_2 - PaCO_2$	70-80mmHg	0													70-80
Gradiente Alveolar Arterial de Oxígeno (GA-aO ₂)	$GA-aO_2=PAO_2 - PaO_2$	5-25mmHg	0													5-25
Consumo de Oxígeno (VO ₂)	Fick: $VO_2=Q \times (DaO_2 - DvO_2) \times 10$ Sin Q medido: $VO_2=125 \times SC$	240ml/min	9.72222222													240
Contenido Arterial de Oxígeno (CaO ₂)	$CaO_2=(Hb \times 1.39) \times SaO_2 + (PaO_2 \times 0.0031)$ La saturación de oxígeno en decimales	17-21ml/dl	0													17-21
Contenido Capilar de Oxígeno (CcO ₂)	$CcO_2=(Hb \times 1.39) \times PAO_2 + 0.0031 \times PAO_2$ La saturación de oxígeno en decimales	21ml/dl	0													21
Contenido Venoso de Oxígeno (CvO ₂)	$CvO_2=(Hb \times 1.39) \times SvO_2 + (PvO_2 \times 0.0031)$	12-15ml/dl	0													12-15
Diferencia arterio-venosa de oxígeno (DvO ₂)	$DvO_2=CaO_2 - CvO_2$	3-5ml/dl	0													3-5
Gasto cardiaco fick (Q)	$Q=(VO_2/DvO_2) \times 10$	4-7L/min	#/DL/0l													4-7
Índice Cardiaco (CI)	$CI=Q/SC$	2.5-4l/min/m ²	#/DL/0l													2.5-4
Volumen sistólico (VS)	$VS=Q \times 100 / FC$ Frecuencia cardiaca	50-120ml/latido	#/DL/0l													50-120
Índice Sistólico (IS)	$IS=VS/SC$	35-50ml/latido/m ²	#/DL/0l													35-50
Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS)	$RVS=(PAM-PVC) \times 80 / Q$	800-1200dinas.s.cm ⁵	#/DL/0l													800-1200
Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS)	$IRVS=RVS \times SC$	1800-2500dinas.s.cm ⁵	#/DL/0l													1800-2500
Entrega de oxígeno (DO ₂)	$DO_2=Q \times CaO_2 \times 10$	1000ml/min	#/DL/0l													1000
Índice de entrega de oxígeno (IDO ₂)	$IDO_2=DO_2/SC$	400-600ml/min/m ²	#/DL/0l													400-600
Fracción de Extracción de oxígeno (FeO ₂ %)	$FeO_2\%=(DvO_2/CaO_2) \times 100$	25-30%	#/DL/0l													25-30
Cortos circulatorios o shunts (Qs/Qt)	$Qs/Qt=1 - [(CvO_2 - CvO_2) / (CaO_2 - CvO_2)] \times 100$	<10%	#/DL/0l													<10
Resistencias Vasculares Pulmonares (RVP)	$RVP=(PMP-PvP) \times 80 / Q$	45-225dinas.s.cm ⁵														45-255
Presión de Perfusión Coronaria (PPC)	PPC=PAD-PvP	40-100 mmHg														40-100
Índice de Trabajo de Ventrículo Izq. (ITVi)	$ITVi=(IS) \times PMP \times PpP / IS \times 0.0144$	56+/-6g ³ /m ²														56 +/- 6
Índice de Trabajo de Ventrículo Der. (ITVD)	$ITVD=(IS) \times PMP - PVC / IS \times 0.0144$	8.8+/-0.9g ³ /m ²														8.8 +/- 0.9
Diferencia Veno-Arterial de CO ₂	$[(Vt) \times (PvCO_2 - PaCO_2) / (PaCO_2 - PvCO_2)] \times (CaO_2 - CvO_2)$	menor de 6														menor de 6
Relación (Ia-V PCO2) / (Ia-V CaO2)		menor de 1	#EJ/0l													menor de 1

NOTA: LOS VALORES DE FIO2 Y SatO2 SE DEBERAN REGISTRAR EN DECIMALES