



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P

PROTOCOLO DE TESIS

**ANALISIS GASOMETRICO ARTERIAL Y VENOSO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD
HOSPITALARIA EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO**

Para obtener el título de especialista en Medicina Crítica, presenta:

Dr. Oscar Emilio Palacios Calderón

ASESOR

Dr. Alfredo Aisa Álvarez
Medicina Interna y Medicina Critica

Ciudad de México, México. Agosto 2019



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.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Investigador principal y tesista:

Dr. Oscar Emilio Palacios Calderón

Medicina Interna y residente de la especialidad de Medicina Crítica

Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. Ciudad de México, México.

Tel: 5513789318

Mail: oscar.emilio06@gmail.com

Investigadores:

Dr. Alfredo Aisa Álvarez

Medicina Interna y Medicina Crítica. Adscrito Centro Médico A.B.C campus Santa Fe. Ciudad de México, México.

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Cardiología y Medicina Crítica. Maestro en dirección y administración de instituciones de salud. Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. campus Santa Fe. Ciudad de México, México.

Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez

Medicina Interna y Medicina Crítica. Maestra en dirección y administración de instituciones de salud. Subjefe del Departamento de Medicina Crítica, Centro Médico A.B.C. campus Observatorio. Ciudad de México, México.

Dr. Juvenal Franco Granillo

Medicina Interna y Medicina Crítica.

Jefe de la División de Medicina Crítica del Centro Médico A.B.C. Ciudad de México, México.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	6
II.	Marco Teórico.....	7
III.	Justificación	10
IV.	Planteamiento del Problema.....	11
V.	Pregunta de Investigación	12
VI.	Objetivos.....	13
	Objetivo General	13
	Objetivos Específicos	13
VII.	Hipótesis.....	14
VIII.	Material y Métodos.....	15
	Tipo de Estudio	15
	Lugar de Desarrollo	15
	Universo de Trabajo	15
	Tiempo de Estudio	15
	Criterios de Inclusión	15
	Criterios de Exclusión	16
	Variables	16
	Variable Independiente	16
	Variable dependiente	16
	Variables de Relevancia	16
	Definición de Variables	17
	Tipo de Muestreo	20
	Tamaño de muestra	20

Técnica de Recolección de Información	21
IX. Análisis Estadístico.....	22
X. Aspectos Éticos.....	22
XI. Recursos y Financiamientos.....	23
XII. Resultados.....	24
XIII. Conclusiones.....	30
XIV. Referencias.....	31
XV. Anexos.....	33
Anexo I. Hoja de recolección de datos	33
Anexo II. Consentimiento informado	33

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque me dio la vida, me ha dado la facultad para salir adelante a pesar de cualquier adversidad, y por ser mi sostén en todo momento.

A mi padre por enseñarme lo que significa esforzarse y luchar día a día. Por ser mi ejemplo de superación y fortaleza. Y por ser mi maestro en la vida.

A mi madre por estar siempre presente, por ser mi compañera a pesar de no tenerla a mi lado en todo momento, por tenerme siempre presente en sus oraciones, y por ser quien me inspira cada día a ser mejor tanto en mi vida profesional como en mi diario vivir.

A mis hermanos por su apoyo y cariño, por ser muchas veces un ejemplo de vida.

A mis maestros, por ser sus enseñanzas, su paciencia y confianza, por ser luz en casos donde requería de su sabiduría, nunca olvidare cada uno de sus consejos, y porque me dieron la oportunidad de ser parte de esta familia ABC.

A mis compañeros con quien conviví tantas experiencias, buenas y malas, pero ante todo recuerdos de vida tanto profesional como personal, por compartir sus conocimientos y aceptar también los míos, les deseo lo mejor en esta vida y tengan por seguro que los considero más que compañeros, mis hermanos.

I. RESUMEN

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud pública a nivel mundial y representan un alto costo para los sistemas de salud. En estados unidos se reportan 3 casos por cada 1000 habitantes y 2.6 casos por cada 100 egresos hospitalarios, de los cuales, 51% reciben manejo en una unidad de terapia intensiva (UTI) y 17.3% fueron manejados en una unidad de cuidados intermedios (UCI) o coronarios (UCC).¹

Sepsis se define como la disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una inadecuada respuesta del huésped ante una infección; el choque séptico es un subconjunto de sepsis con disfunción celular y metabólica asociada a una alta mortalidad, la cual puede llegar hasta un 35-40%.^{2 3 4} La sepsis es la mayor causa de mortalidad en las UCI de todo el mundo, ya que los niveles que alcanza son hasta del 80% en enfermos con falla orgánica múltiple (FOM)⁵.

El análisis gasométrico es posiblemente la herramienta diagnóstica más comúnmente utilizada en terapia intensiva. El muestreo gasométrico arterial y venoso permite el diagnóstico y monitoreo de distintas condiciones fisiopatológicas, tanto metabólicas, circulatorias y respiratorias que ocurren en el paciente con choque séptico⁶.

Más allá de la fracción de cortos circuitos y el espacio muerto, el muestreo simultáneo de sangre venosa central y arterial permite el diagnóstico y seguimiento de varias otras afecciones fisiopatológicas, a nivel respiratorio permite cuantificar el impacto de la hemodinamia en la oxigenación. De hecho, es conocido (pero generalmente olvidado o ignorado) que los cortocircuitos y el gasto cardíaco están fuertemente relacionados. Una disminución del gasto cardíaco disminuye los cortos circuitos e incrementa la oxigenación⁷. Como ejemplo, un aumento en el PaO₂ con PEEP pierde su relevancia clínica si se asocia con una disminución en SvO₂, lo que indica una probable disminución del gasto cardíaco, y que el cambio en la oxigenación es más hemodinámico que asociado al reclutamiento alveolar, es por estas interacciones que es necesario determinar los cambios que existen el paciente en choque séptico, y su asociación con la mortalidad.

Por tal razón ante la diversidad de valoraciones clínicas, hemodinámicas y metabólicas es importante determinar que parámetros tanto micro como macro circulatorios evaluados a través del taller gasométrico guardan relación con la mortalidad en pacientes con choque séptico tanto de manera individual como en conjunto.

. II. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES.

A finales de los años ochenta se buscó maximizar algunos parámetros hemodinámicos y metabólicos, como el transporte de oxígeno (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂), con el objetivo de mejorar la supervivencia de distintos grupos de pacientes críticos, incluidos los sépticos. Shoemaker et al⁸ propusieron valores de índice cardíaco > 4,5 l/min/m², índice de DO₂ >600 ml/min/m², e índice de VO₂ >170 ml/min/m², encontrando mayor supervivencia en aquellos pacientes críticos en los que se conseguía alcanzar estas metas.

PARÁMETROS MICROCIRCULATORIOS

Transporte global de oxígeno

El estado de choque se define como la falla del sistema cardiovascular para proveer el DO₂ necesario para suplir la demanda de oxígeno (VO₂). Esta condición puede resultar de cuatro mecanismos fisiopatológicos: reducción del volumen intravascular, falla de bomba, obstrucción de la circulación y alteraciones de la circulación periférica.⁹ El objetivo de la resucitación es el restablecimiento del DO₂ con intervenciones como la optimización de la precarga, el gasto cardíaco (GC), las resistencias vasculares periféricas y el transporte de oxígeno.^{10 11} Las metas en resucitación se pueden dividir en metabólica, hemodinámica y de perfusión regional.

Saturación venosa central o mixta de oxígeno

La reducción del GC o un excesivo VO₂ pueden ser parcialmente compensados por un aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno.¹⁵ Basados en el protocolo de Rivers y colaboradores¹², la normalización de la saturación venosa central (> 70%) o mixta (> 65%) se correlacionan con la supervivencia del paciente. Sin embargo, el aumento en la saturación venosa central representa una alteración en la extracción de oxígeno, secundaria a un defecto de la microcirculación o respiración celular afectada (hipoxia tisular citopática). Los pacientes con este patrón se acompañan de elevación del lactato, la cual se asocia con una mayor mortalidad, aproximadamente entre 45 a 60%¹³.

Delta de dióxido de carbono (ΔPCO_2)

En condiciones fisiológicas, diferentes condiciones influyen en la PCO_2 de la sangre dado un contenido de CO_2 ; por ejemplo, el contenido de hemoglobina, la oxigenación, el estado ácido-base de la sangre, el cual afecta la disociación de la carboxihemoglobina. Es decir, un aumento en la PO_2 y saturación de oxígeno en la hemoglobina incrementará la PCO_2 para un determinado contenido de CO_2 . Este escenario se conoce como el efecto de Haldane y contribuye al intercambio de CO_2 durante el paso de la sangre que se reoxigena en los pulmones y recoge el CO_2 del tejido, donde el oxígeno es liberado.

Bajo este concepto y aplicado a la fórmula de Fick modificada, una disminución en el gasto cardiaco aumenta la PCO_2 debido al enlentecimiento en la microcirculación, sin que cambie la producción de CO_2 en el tejido, lo que resulta en un aumento en la ΔPCO_2 ¹⁴.

Una revisión bibliográfica por Lamsfus¹⁵ encontró 11 trabajos en la literatura donde se valoraba la ΔPCO_2 como marcador de resucitación en paciente con sepsis severa y choque séptico; observaron que una diferencia ≥ 6 mmHg se asociaba con mayor mortalidad. Mallat y colaboradores¹⁶ realizaron un estudio prospectivo y observacional donde 80 pacientes con sepsis severa y choque séptico fueron monitorizados con sistema PiCCO y sometidos a tratamiento habitual; hallaron que una saturación venosa central $\geq 70\%$, $\Delta\text{PCO}_2 \leq 6$ mmHg, lactato ≤ 1.7 mmol/L se asocian con una mejor supervivencia.

Mesquida y colaboradores¹⁷ analizaron de manera retrospectiva una muestra de 35 pacientes con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico sometidos a tratamiento habitual; encontraron que los pacientes con una $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg tenían mayor mortalidad y se asoció con una depuración de lactato $<10\%$.

En México, un estudio realizado en el Centro Médico ABC por el Dr. Hernández y colaboradores¹⁸, estudiaron de manera retrospectiva la ΔPCO_2 en 46 pacientes con choque séptico; describieron que la persistencia de una $\Delta\text{PCO}_2 \geq 6$ mmHg posterior a la reanimación resultó en mayor mortalidad.

($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$)

Considerando la razón entre la ΔPCO_2 sobre la Ca-vO_2 como un subrogado del cociente respiratorio (RQ), se ha sugerido que esta medida puede ser utilizada como marcador global de metabolismo anaerobio en los pacientes críticos.¹⁹

Recientemente, Monnet y su equipo²⁰ encontraron que esta razón, calculada a partir de SvcO_2 , predice un incremento en el VO_2 posterior a un aumento en el DO_2 , lo que puede ser capaz de detectar la presencia de hipoxia tisular. Sin embargo, la PCO_2 no es equivalente al CCO_2 , y la relación entre $\text{PCO}_2/\text{CCO}_2$ es curvilínea en lugar de lineal y se afecta por muchos factores como el pH y la saturación de oxígeno (efecto de Haldane). Aunque la VCO_2/VO_2 puede reflejarse mejor por el contenido venoarterial de dióxido de carbono (Cv-aCO_2) entre Ca-vO_2 , no hay algún reporte en la literatura donde esta razón pueda predecir de manera más exacta el metabolismo anaerobio que la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$.

En el trabajo de Mesquida y sus colaboradores¹⁷, con pacientes que habían alcanzado los objetivos de reanimación de presión arterial media (PAM) ≥ 65 mmHg y $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$, se encontró que aquellos fallecidos presentaron una proporción $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ significativamente superior a los supervivientes, y que los pacientes con proporción $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ elevada mostraron menor aclaramiento de lactato, con un valor de corte de 1.4 mmHg dL/mL O_2 .

En México, Arteaga y su grupo¹⁹ estudiaron 26 pacientes en quienes encontraron que una relación $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1.4$ se asoció a una mortalidad significativamente mayor (82%) en comparación con aquellos que tuvieron una relación ≤ 1.4 (33%), $p = 0.012$. El SOFA a las 24 horas en el grupo de $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 \leq 1.4$ fue de 6.6 ± 3 , y de 11 ± 5 en el grupo con relación > 1.4 ($p = 0.04$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en la evaluación con lactato ni se asoció con la mortalidad.

Considerando los múltiples estudios sobre el comportamiento de los determinantes macro y micro circulatorios de manera individual en múltiples escenarios clínicos es importante tener un perfil o parámetro que guarde relación con mortalidad en los pacientes con choque séptico.

III. JUSTIFICACIÓN Y PROBLEMA

El shock séptico sigue siendo un problema importante de salud pública. A pesar de los recientes avances en el manejo de los pacientes, todavía existe una elevada tasa de mortalidad y morbilidad. En un estudio reciente, el 84% de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de choque séptico tenían al menos 1 fallo orgánico en el momento de su muerte, y que las tasas de mortalidad oscilan alrededor de 34%.

Hoy en día la etiología del fallo orgánico es multifactorial, tomando en cuenta que para que esta se desarrolle debe haber alteraciones microcirculatorias, macrocirculatorias, hemodinámicas y metabólicas interrelacionadas.

Actualmente existen medidas (bundles), dirigidos a la optimización de la fase de reanimación de la sepsis con la finalidad de optimizar las metas de manejo en el menor tiempo posible, sin embargo, no hay aun descritos de manera clara parámetros directos que puedan ser valorados a través del taller hemodinámico que correlacionen mortalidad, pues los estudios descritos al día de hoy continúan presentando datos discrepantes en sus resultados.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿En pacientes en choque séptico cual es el perfil hemodinámico, microcirculatorio, macrocirculatorio o metabólico, evaluado a través del análisis gasométrico arterial y venoso que guarda mayor relación con la mortalidad durante su estancia en la unidad de terapia intensiva de adultos?

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes con choque séptico ¿el análisis gasométrico arterial y venoso para la realización de cálculo de taller hemodinámico pueden determinar algún parámetro predictor de mortalidad, o que guarde relación con sus implicaciones pronosticas?

VI. OBJETIVOS

Objetivo Primario.

Evaluar la eficiencia de un análisis gasométrico arterial y venoso para predecir la mortalidad de pacientes con choque séptico.

Objetivos Secundarios.

- Determinar la mortalidad de la población estudiada.
- Relación entre los cortocircuitos pulmonares y consumo de oxígeno como predictor pronóstico de mortalidad.
- Analizar el índice de extracción de oxígeno, cortocircuitos y su relación directa con la PaO_2/FiO_2 .
- Establecer la asociación entre el conjunto de variables $ScvO_2$, ΔPCO_2 como determinante de disoxia celular y mortalidad en pacientes en choque séptico.
- Identificar las metas terapéuticas hemodinámicas que guardan relación con un mejor pronóstico en los pacientes con choque séptico.

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo (H1)

La determinación de un muestreo gasométrico arterial y venoso simultaneo y los análisis del taller hemodinámico son una herramienta útil para determinar riesgo de mortalidad de pacientes con choque séptico.

Hipótesis Nula (H0)

La determinación de un muestreo gasométrico arterial y venoso simultaneo y los resultados del análisis del taller hemodinámico NO guardan relación con la mortalidad en pacientes con choque séptico.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio de cohorte, observacional, prolectivo.

Lugar y duración

Unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC campus Observatorio y Santa Fe, hospitales privados de la Ciudad de México en un período de tiempo comprendido entre enero del 2018 a julio del 2019.

Universo del estudio

Se incluyeron pacientes adultos +18 años con diagnóstico de choque séptico según los criterios SEPSIS-3, que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC, ambos campus en el periodo establecido.

Tiempo de Estudio

Enero del 2018 a Julio del 2019.

Unidades de observación – participantes

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Ambos géneros
3. Diagnóstico de choque séptico caracterizado por hipotensión refractaria y requerimiento vasopresor a pesar de reanimación hídrica suficiente (20 mL/kg de coloides o 40 mL/kg de cristaloides) para mantener una presión arterial ≥ 65 mmHg con un lactato >2 mmol/L.
4. Que sean ingresados a la UCI del Centro Médico ABC campus Santa Fe y Observatorio.
5. Consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Pacientes a quienes no se les pudo realizar toma de muestreo arterial y venoso, por cualquier causa.
2. Pacientes con formato de voluntad anticipada.
3. Mujeres embarazadas.

VARIABLES

Variable independiente:

- Análisis gasométrico arterial.
- Análisis gasométrico venoso central o mixto.

Variable dependiente:

- Mortalidad en choque séptico.

Variables relevantes

- Edad
- Género
- Peso
- Talla
- Índice de masa corporal
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial sistémica
- Dislipidemia
- Arritmias
- EPOC
- IAM
- ICC
- Cáncer
- Tabaquismo
- Hipotiroidismo
- Enfermedad Renal Crónica
- Lactato al ingreso
- Déficit de Base al ingreso
- PaO₂/FiO₂ ingreso
- ScvO₂ o SvO₂ al ingreso
- Da-vO₂ al ingreso
- Dv-aCO₂ al ingreso
- Dv-aCO₂/Da-vO₂ al ingreso
- Qs/Qt al ingreso
- IEO₂ al ingreso
- Sitio de infección
- Motivo de ingreso
- Terapia de sustitución renal
- Asistencia mecánica ventilatoria
- Días de ventilación mecánica invasiva
- Días de estancia en la UTI
- Días de estancia hospitalaria

Definición de variables

Variable	Definición	Tipo de Variable	Valor
Análisis gasométrico arterial y venoso central o mixto.	Toma de muestra de una arteria + toma simultanea de un catéter colocado en la vena cava o en la arteria pulmonar. Sin un retraso mayor a 5min entre las dos muestras	Cuantitativa continua Numérica	Parámetros definidos
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en años.	Cuantitativa discreta Numérica	Años
Género	Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer dentro de un género.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Mujer 2) Hombre
Peso	Peso de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Kg
Talla	Estatura de cada paciente al momento del estudio.	Cuantitativa continua Numérica	Metros
IMC	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (Peso/Talla ²). Normal 20 a 25, sobrepeso 25 a 30, obesidad >30.	Cuantitativa continua Numérica	kg/m ²
APACHE II	Escala utilizada para cuantificar la gravedad de un paciente independiente del diagnóstico.	Cuantitativa continua Numérica	Puntos
SOFA	Escala de severidad que valora disfunción orgánica múltiple con valoración de 6 sistemas orgánicos.	Cuantitativa continua Numérica	Puntos
Diabetes Mellitus	Antecedente de DM o tratamiento con HGO o Insulina	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No

Hipertensión arterial sistémica	Antecedente de HAS o tratamiento con antihipertensivos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Dislipidemia	Antecedente de dislipidemia o tratamiento con estatinas o fibratos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
EPOC	Antecedente de EPOC o tratamiento con esteroides inhalados, B2 agonistas, anticolinérgicos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Tabaquismo	Antecedente de consumo de tabaco	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Hipotiroidismo	Antecedente de hipotiroidismo o tratamiento con hormona tiroidea	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
ERC	Antecedente de enfermedad renal crónica establecida, en cualquiera de sus estadios	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
IAM reciente	Infarto agudo al miocardio en los últimos tres meses	Cualitativa Nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Lactato Arterial al Ingreso	Lactato arterial al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mmol/L
Déficit de Base	Déficit de base al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mmol/L
PaO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	mmHg
ScvO ₂	ScvO ₂ al ingreso a la UTI	Cuantitativa continua Numérica	%
Qs/Qt	CCO ₂ -CaO ₂ /CCO ₂ -CvO ₂ * 100	Cuantitativa continua Numérica	%
Dv-aCO ₂	PCO ₂ venoso-PCO ₂ arterial simultáneos	Cuantitativa continua Numérica	mmHg

Da-vO2	CaO2-CvO2	Cuantitativa continua Numérica	ml/dL
IEO2	Índice de extracción de oxígeno = $CaO2-CvO2/CaO2 * 100$	Cuantitativa continua Numérica	%
Terapia de sustitución renal	Requirió hemodiálisis intermitente o terapia de sustitución renal continua	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No
Sitio de Infección	Lugar de origen de la infección confirmada o sospechada	Cualitativa nominal	1) Pulmonar 2) Gastrointestinal 3) Nefrouinario 4) SNC 5) Piel y tejidos blandos 6) Endocarditis 7) Gastrointestinal y nefrouinario 8) Pulmonar y SNC 9) Pulmonar y gastrointestinal
Motivo de Ingreso	Motivo de ingreso a la UTI	Cualitativa nominal	1) Cardiovascular 2) Respiratorio 3) Gastrointestinal 4) Neurológico 5) Sepsis 6) Trauma 7) Metabólico 8) Musculoquelé tico 9) Ginecológico 10) Hematológico 11) Renal/Genitouri nario 12) Otro
AMV	Asistencia mecánica ventilatoria	Cuantitativa nominal dicotómica	1) SI 2) No
Días de ventilación mecánica invasiva	Número de días de ventilación mecánica invasiva	Cuantitativa discreta Numérica	Días
Días de estancia en la UTI	Número de días en la unidad de terapia intensiva	Cuantitativa discreta Numérica	Días

Días de estancia hospitalaria	Número de días de estancia en el hospital incluyendo los días de UTI	Cuantitativa discreta Numérica	Días
Defunción	Si el enfermo falleció o no durante su estancia en la UTI	Cualitativa nominal Dicotómica	1) Si 2) No

Tipo de Muestreo

Se utilizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo por conveniencia.

Tamaño de la Muestra

En el contexto del modelo de Cox, interesa calcular el tamaño de muestra para realizar el test de Wald al coeficiente γ_1 (logaritmo de la razón del riesgo asociada a la variable principal X_1) con la hipótesis nula $H_0: \gamma_1 = 0$. Donde γ_1 representa el coeficiente asociado con la variable principal X_1 .

El número requerido de eventos de interés para probar una hipótesis acerca de un coeficiente en el modelo de Cox en presencia de otras variables, de acuerdo a Schoenfeld (1983) es:

$$E = \frac{(z_{1-\alpha/k} + z_{1-\beta})^2}{\sigma^2 \gamma_1^2 (1-R^2)}; R^2 < 1.$$

Donde $z_{1-\alpha/k}$ y $z_{1-\beta}$ son los cuantiles $1 - \alpha/k$ y $1 - \beta$ de la distribución normal estándar, respectivamente σ , es la desviación estándar de X_1 , y R^2 es el coeficiente de determinación de X_1 con relación a las variables X_2, \dots, X_p .

Ante la presencia de censuras, el tamaño de la muestra es estimado por $n = \frac{E}{p_E}$ Donde p_E es la probabilidad de ocurrencia del evento de interés durante el periodo de estudio.

Fijando un nivel de significación $\alpha = 0.05$, una potencia $1 - \beta = 0.80$, una desviación estándar $\sigma = 0.5$, un coeficiente de determinación $R^2 = 0$, una probabilidad de ocurrencia del evento de interés $p_E = 0.30$ y el coeficiente de la variable principal del estudio $\gamma_1 = 1$, se obtiene el tamaño de muestra como:

$$E = \frac{(1.9599 + 0.84)^2}{(0.5^2)(1^2)(1-0)} = 32$$

$$n = \frac{E}{p_E} = \frac{32}{0.30} = 105$$

$$p_E = 0.30$$

Si consideramos para la regresión la fórmula de Freeman²¹ [$n = 10 * (k + 1)$], tomando en cuenta 4 variables independientes para el modelo con una p_E de 0.30, obtenemos el siguiente tamaño de muestra:

$$n = 10 * (4) = 40$$

$$n = 40 / 0.30 = 133 \text{ sujetos.}$$

Finalmente, el tamaño de muestra requerido de acuerdo con la fórmula de Schoenfeld es de 105 pacientes. No obstante, se buscará incluir 133 pacientes considerando pérdidas y censuras.

Técnica de recolección de la información

Se evaluaron los expedientes clínicos de los pacientes, que fueron ingresados a terapia intensiva de Centro Médico ABC en el periodo establecido, se valoró la historia clínica del paciente, al igual que exploración física para obtener los datos demográficos de los sujetos.

Se calcularon las escalas pronósticas de APACHE II y SAPS II al ingreso a la unidad de terapia intensiva, así como, el puntaje de SOFA para disfunción orgánica para cada uno de los apartados de este (Neurológico, respiratorio, hemodinámico, hepático, hematológico).

A todo paciente quien fue ingresado con diagnóstico de choque séptico bajo ventilación mecánica, le fue realizado análisis gasométrico arterial y venoso al mismo tiempo para la realización de los siguientes cálculos: PaO_2/FiO_2 , $ScvO_2$, Q_s/Q_t , $Dv-aCO_2$, $Da-vO_2$, $Dv-aCO_2/Da-vO_2$, IEO_2 .

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- La descripción de las variables de acuerdo a su condición de cualitativas o cuantitativas se reportarán como mediana y rangos intercuartil o media y desviación estándar según sea el caso, frecuencias y porcentajes.
- Para la evaluación comparativa, si las variables son cuantitativas se utilizará *t de Student* o *u de Mann-Whitney* lo cual dependerá de la evaluación previa de normalidad mediante Shapiro Wilks o Kolmogorov Smirnov. Para las variables cualitativas, se utilizará *Chi cuadrada* o prueba exacta de Fisher de acuerdo a una evaluación previa del valor esperado y se encuentra un valor menor a 5.
- Se estimarán intervalos de confianza al 95% tanto para proporciones como para razones de momios.
- Para el nivel de significancia se ha seleccionado para este proyecto que un valor de p menor o igual a 0.05 se considerará estadísticamente significativo.
- Para el análisis multivariado se realizará un análisis de regresión logística binaria.

X. ASPECTOS ÉTICOS

- Este estudio de investigación se apega a los principios emitidos de la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 y en el 2001 donde se contempla la investigación médica (Investigación Clínica).
- A todos los pacientes o a sus representantes legales se les explicaron de manera detallada los objetivos del estudio, así como los procedimientos para realizar la medición de las variables por que se solicitará consentimiento informado por escrito.
- La información recolectada será utilizada para fines académicos y de investigación, manteniendo datos personales de manera confidencial.

XI. RECURSOS Y FINANCIAMIENTOS

Recursos Físicos

Unidad de cuidados intensivos del Centro Médico ABC tanto campus observatorio como Santa Fe.

Laboratorio clínico del Centro Médico ABC tanto campus observatorio como Santa Fe.

Recursos Financieros:

El proyecto se llevará a cabo con recursos del propio investigador.

Recursos Humanos

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva del Centro Médico ABC con diagnóstico de choque séptico basado en la definición SEPSIS-3. Médicos especialistas y residentes en medicina crítica. Personal de laboratorio clínico y personal de enfermería de terapia intensiva del Centro Médico ABC.

Recursos Materiales

Papelería (hojas blancas, bolígrafos, engrapadora, grapas), equipo de cómputo DELL Inspiron 13 5000 series.

XII. RESULTADOS

ANALISIS Y DISCUSION

Cuadro 1. Características basales de los pacientes.	
Variable	n = 136 media ± DE
Edad	66.81 ± 16.03
Peso	68.30 ± 16.65
Talla	1.65 ± 0.09
IMC	25.17 ± 6.80
SAPS II	39.88 ± 16.09 n=135
APACHE II	16.69 ± 7.74 n=135
SOFA*	8 (1 – 17) n =135
NUTRIC*	4 (1 – 8) n=135
PCR*	13.35 (0.02 - 46.7) n=134
PCT*	2.85 (0.06 – 457) n=134
Días de TSR*	0 (0 – 30)
Días de AMV*	2 (0 - 43)
Días UCI*	5 (1 – 57)
Días de estancia hospitalaria*	11 (2 – 65)

*Mediana (mínimo-máximo) IMC=Índice de masa corporal, NUTRIC=escala de riesgo nutricional, PCR= Proteína C reactiva, PCT=procalcitonina, AMV=asistencia mecánica ventilatoria, TSR=terapia de sustitución renal, UCI=unidad de cuidados intensivos.

Se analizaron un total de 136 pacientes, generando un tamaño de muestra significativo para el estudio. Edad promedio de 66 años, con un IMC con una media de 25.17kg/m² lo que cataloga a la población en estudio en un grado de sobrepeso, muy en relación con la población general del país donde fue realizado el estudio. Los SCORE'S de severidad encontrados representaron un riesgo de mortalidad que iba de 20 a 35%, lo que correlaciona con lo descrito en la literatura y hablaba de que en promedio la mayoría de pacientes se encontraban graves. El riesgo nutricional de los pacientes era bajo. La mediana de días de asistencia ventilatoria fue de 2, sin embargo, los rangos intercuartílicos fueron muy grandes, lo que pudiera hablar de casos aislados de asistencia mecánica ventilatoria prolongada. Teniendo resultados muy similares en los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Cuadro 2. Características basales de los pacientes.	
Variable	n = 136 n (%)
Sexo	
Hombre	74 (54.41)
Mujer	62 (45.59)
Diabetes Mellitus tipo 2	40 (29.41)
Hipertensión	64 (47.06)
EPOC	13 (9.56)
Tabaquismo	72 (52.94)
Cáncer	60 (44.12)
Cirrosis	10 (7.35)
ERC	10 (7.35)
IAM	8 (5.88)
ICC	6 (4.41)
EVC	9 (6.62)
Motivo de ingreso	
No quirúrgico	102 (75)
Quirúrgico	34 (25)
Sitio de ingreso	
Urgencias	76 (55.88)
Quirófano	20 (14.71)
Hospitalización	36 (26.47)
Otro	4 (2.94)
Motivo de Ingreso	
Cardiovascular	24(17.91)
Respiratorio	40 (29.85)
Gastrointestinal	26 (19.40)
Neurológico	6 (4.48)
Sepsis	17 (12.69)
Trauma	3 (2.24)
Metabólico	2 (1.49)
Musculoesquelético	1 (0.75)
Ginecológico	1 (0.75)
Hematológico	4 (2.99)
Renal/Genitourinario	8 (5.97)
Otro	2 (1.49)
	n=134
Sitio de Infección	
Pulmonar	58 (44.27)
Gastrointestinal	34 (25.95)
Nefrouinario	20 (15.27)
SNC	5 (3.82)
Piel y tejidos blandos	3 (2.29)
Endocarditis	2 (1.53)
Gastrointestinal y nefrouinario	5 (3.82)
Pulmonar y SNC	2 (1.53)
Pulmonar y gastrointestinal	2 (1.53)
	n=131
TSR	21 (15.67)
	n=134

AMV	90 (67.67) n=133
Tipo de AMV	
Ninguna	46 (34.59)
Invasiva	73 (54.89)
No invasiva	14 (10.53)
	n=133
Muerte	39 (30) n=130
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo al miocardio. ICC: insuficiencia cardíaca congestiva. ERC: enfermedad renal crónica. EVC: enfermedad cerebrovascular. SNC: sistema nervioso central. TSR: terapia de sustitución renal. AMV: asistencia mecánica ventilatoria.	

De los 136 pacientes evaluados, 74 (54%) fueron hombres, dentro de las comorbilidades más frecuentes tabaquismo, hipertensión, cáncer y diabetes fueron las más frecuentes. El 75% de los ingresos fueron no quirúrgicos siendo el motivo respiratorio (30%) el más frecuente de ingreso a terapia intensiva., que correlaciona con lo descrito en la literatura donde se describe que la causa respiratoria es el principal motivo de ingreso a terapia con 36%; además de esto con la correlación que el sitio de infección pulmonar fue el más común con 44%. Aunque solo el 7% de los pacientes tenían algún grado basal de deterioro de la función renal observamos que se aumento el 100% el riesgo de requerir terapia de sustitución renal en los pacientes en choque séptico, aun sin poder definir si el estado basal influyo en el requerimiento. El 68% de los pacientes requirió asistencia mecánica ventilatoria que guarda relación muy probablemente al hecho de que la principal patología de ingreso fue la de origen respiratorio. 30% de los pacientes fallecieron.

Cuadro 3. Análisis gasométrico de los pacientes al ingreso	
Variable	n = 136 media ± DE
BE	-2.3149 ± 6.02
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	200.68 ± 89.65
ScvO ₂ *, %	71 (43 – 89)
Cortocircuitos, %	24.66 ± 12.29 n=133
Dv-aCO ₂ , mmHg	6.93 ± 3.18
Da-vO ₂ , mL/dL	3.92 ± 1.45 n=133
IEO ₂ , %	26.60 ± 9.51 n=133
Lactato, mmol/L	2.90 ± 2.48
Dv-aCO ₂ /Da-vO ₂	1.99 ± 1.28 n=133
*Mediana (mínimo -máximo); BE: exceso/déficit de base. ScvO ₂ : saturación venosa central de oxígeno. IEO ₂ : índice de extracción de oxígeno.	

El análisis del taller hemodinámico al ingreso demostró un rango de hipoxemia moderada en los pacientes en choque séptico, con Qs/Qt elevados que puede tener un origen multifactorial. Hiperlactatemia que correlaciona con los determinantes de la definición de choque séptico, sin embargo, un índice de extracción de oxígeno elevado y el rango de hiperlactatemia, sabemos que hace a nuestra mayoría de pacientes encontrarse en la fase dependiente de la curva de DO₂ que sugiere que la media de pacientes con choque séptico se encontraba en rangos de disoxia. Con evidencia de hiperdinamia.

Cuadro 4. Comparación de los pacientes sobrevivientes y los no sobrevivientes.			
Variable	Sobrevivientes n = 91 media ± DE	Muertos n = 39 media ± DE	p
Edad	66.58 ± 16.85	66.74 ± 14.93	0.95
Peso	69.13 ± 17.78	66.55 ± 14.2	0.42
Talla	1.65 ± 0.09	1.64 ± 0.10	0.36
IMC	25.03 ± 6.43	25.86 ± 7.91	0.53
SAPS II	39.64 ± 17.10	40.25 ± 13.92	0.84
APACHE II	16.67 ± 8.74	16.79 ± 4.92	0.93
SOFA*	8 (1 – 17)	8 (1 -13)	0.31
NUTRIC*	4 (1 – 8)	4 (2 – 8)	0.96
PCR	12.8 (0.02 – 46.7) N=90	15.5 (0.07 – 39.2)	0.33
PCT	1.6 (0.06 - 457) N=90	4.4 (0.16 – 457)	0.43
Días de TSR	0 (0 – 32)	0 (0 – 33)	0.09
Días de AMV	2 (0 – 20) N=91	3 (0 – 43)	0.004
Días UCI	5 (1 – 41)	7 (2 – 57)	0.07
Días de estancia hospitalaria	10 (2 – 65) N=85	12 (2 – 57)	0.82

Mediana (min-max). Estadístico de prueba: prueba t de *Student*; *Prueba de rangos señalados de *Wilcoxon*. IMC=Índice de masa corporal, NUTRIC=escala de riesgo nutricional, PCR= Proteína C reactiva, PCT=procalcitonina, AMV=asistencia mecánica ventilatoria, TSR=terapia de sustitución renal, UCI=unidad de cuidados intensivos.

Cuadro 6. Comparación de los pacientes sobrevivientes y los no sobrevivientes. Cont..			
Variable	Supervivientes n = 91 n (%)	Muertos n = 39 n (%)	p
Sexo			
Hombre	49 (37.69)	21 (16.15)	1.0
Mujer	42 (32.31)	18 (13.85)	
Diabetes Mellitus tipo 2	25 (19.23)	13 (10)	0.50
Hipertensión	40 (30.77)	23 (17.69)	0.11
EPOC	10 (7.69)	3 (2.31)	0.56
Tabaquismo	46 (35.38)	22 (16.92)	0.54
Cáncer	39 (30)	18 (13.85)	0.72
Cirrosis	5 (3.85)	3 (2.31)	0.63
ERC	11 (8.46)	11 (28.46)	0.02
IAM	4 (3.08)	3 (2.31)	0.44
ICC	5 (3.85)	1 (0.77)	0.46
EVC	4 (3.08)	5 (3.85)	0.08
Motivo de ingreso			
No quirúrgico	69 (53.08)	30 (33.08)	0.89
Quirúrgico	22 (16.92)	9 (6.92)	
Sitio de ingreso			
Urgencias	48 (36.92)	26 (20)	0.33
Quirófano	14 (10.77)	4 (3.08)	
Hospitalización	25 (19.23)	9 (6.92)	
Otro	4 (3.08)	0 (0)	
TSR	12 (9.30)	9 (6.98)	0.14
AMV	55 (32.97)	30 (43.44)	0.05
Tipo de AMV			
Ninguna	36 (28.13)	10 (7.81)	0.32
Invasiva	45 (35.16)	24 (18.75)	
No invasiva	9 (7.03)	4 (3.13)	

Estadístico de prueba: chi cuadrada de Pearson. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo al miocardio. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva. ERC: enfermedad renal crónica. EVC: enfermedad cerebrovascular. SNC: sistema nervioso central. TSR: terapia de sustitución renal. AMV: asistencia mecánica ventilatoria.

En el análisis bivariado, podemos analizar que el estado de gravedad entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes no presentó ninguna diferencia, sin embargo, en cuanto a comorbilidades encontramos que el antecedente de enfermedad renal crónica guarda relación estadísticamente significativa con la mortalidad, también observamos mayor número de días en ventilación mecánica en el grupo de no sobrevivientes con diferencia estadísticamente significativa. Los días de estancia en UCI y estancia hospitalaria fueron mayores en el grupo de no sobrevivientes sin ser estadísticamente significativo.

Cuadro 7. Comparación del análisis gasométrico de los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes.			
Variable	Sobrevivientes n = 90 media ± DE	Muertos n=38 media ± DE	p
BE	-2.10 ± 0.64	-2.45 ± 0.98	0.76
PaO2/FiO2, mmHg	207.9 ± 9.85	180.46 ± 12.60	0.11
SvcO2*, %	71 (43 – 89)	72 (45 – 87)	0.48
Cortocircuitos, %	24.49 ± 1.31	25.71 ± 2.07	0.61
Dv-aCO2, mmHg	6.89 ± 0.33	7.23 ± 0.51	0.57
Da-vO2, mL/dL	4.12 ± 0.15	3.46 ± 0.21 n=37	0.02
IEO2, %	27.07 ± 1.03	26.07 ± 1.50 n=37	0.59
Lactato, mmol/L	3.03 ± 0.25	2.69 ± 0.44	0.48
Dv-aCO2/Da-vO2	1.92 ± 0.142	2.26 ± 0.19	0.18

Estadístico de prueba: prueba t de Student; *Prueba de rangos señalados de Wilcoxon. BE: exceso/déficit de base. ScvO2: saturación venosa central de oxígeno. IEO2: índice de extracción de oxígeno.

El análisis gasométrico (taller hemodinámico), demostró que la Da-vO2 es un factor estadísticamente significativo asociado a mortalidad con una media de 3.46ml/dl lo que habla de un estado de hiperdinamia, es necesario con ello realizar una regresión para descartar que se trate de un confusor directo. Del resto de parámetros del taller gasométrico no encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Análisis de regresión lineal

Muerte	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Edad	1.012957	.0168431	0.77	0.439	.9804775 1.046513
Genero	1.113968	.5484716	0.22	0.826	.4244014 2.923944
SAPSI	.9927739	.0193962	-0.37	0.710	.9554767 1.031527
SOFAing	1.11103	.1271005	0.92	0.357	.8878703 1.39028
ERC	3.840308	2.110899	2.45	0.014	1.307636 11.27834
ReqVM	2.088698	1.212097	1.27	0.204	.6697503 6.513861
davo2	.5925604	.1183348	-2.62	0.009	.4006332 .8764322
_cons	.2355824	.3564926	-0.96	0.339	.0121359 4.573139

En el análisis de correlación lineal pudimos confirmar que el antecedente de enfermedad renal crónica guarda relación directa con la mortalidad en los pacientes en choque séptico, con un riesgo relativo de 3.84 IC 95% (1.30-11.27). Y el análisis gasométrico mostró que la Da-vO2 tiene también relación directa con la mortalidad con un factor protector, es decir que cuando el paciente presentó una Da-vO2 por debajo de 3.4 ml/dl tuvo menor posibilidad de fallecer.

XIII. CONCLUSIONES

Es interesante reconocer que si bien buscábamos resultados compatibles con lo descrito en la literatura, en terapia intensiva no todo se comporta de la misma manera, el sustento fisiológico que apoya nuestros resultados es el hecho de lo que se ha descrito ya desde hace decenas de años, cuando se evidenciaban dos tipos de respuestas en el paciente séptico, una fase Flow a la que se describía como fase hiperdinámica y una fase Ebb a la que se describía como hipodinámica.²²

Sabemos muy bien de manera fisiológica que a lo que se le denominaba fase Ebb anteriormente; actualmente se le define como disfunción miocárdica por sepsis, teniendo en cuenta que los mecanismos fisiopatológicos empiezan por los cambios macrocirculatorios, pues a pesar de una adecuada reanimación hídrica hasta 20-30% de los pacientes mantienen IC disminuidos y esto no se debe a alteraciones en el flujo coronario²², sino a la liberación de reactantes inflamatorios cardiodepresores como el factor de necrosis tumoral- α (FNT alfa) y la interleukina-1B (IL-1B), interleukina-6, el factor inhibidor de migración de macrófagos, la lisozima C, la endotelina 1, el estrés oxidativo y el factor de complemento C5a y muchos otros factores como la pérdida de sensibilidad a catecolaminas, alteraciones metabólicas disfunción mitocondrial, disfunción autonómica, y alteraciones en el transporte del calcio intracelular.²³

Entonces, dicho esto, si correlacionamos nuestros resultados donde observamos que el estado hipodinámico tiene una relación directa con la mortalidad, no sería interesante considerar este parámetros como objetivo de tratamiento, y si analizamos en conjunto el resto de parámetros obtenidos del taller gasométrico, donde a pesar de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa si encontramos en porcentajes elevados a nuestros pacientes en un estado de disoxia, por tal motivo pudiésemos concluir que este estudio ratifica los conceptos fisiológicos conocidos, y justifica aun mas el hecho de que debemos priorizar nuestra terapéutica hacia una optimización del DO₂, para garantizar que lo que hacemos impacte en el pronóstico de nuestros pacientes, por lo que si consideramos la eficiencia del análisis gasométrico para determinar mortalidad y debe seguirse utilizando como guía en la reanimación de los pacientes en estado de choque séptico.



XIV. REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Crit Care Med*, 2001;29(7):1303–1310.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, 2016;315(8):801–810.
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al: Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, 2016;315(8):775–787.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al: Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), *JAMA*, 2016;315(8):762–774.
5. Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, et al: Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum, *Crit Care Med*, 2005;33:1708–16.
6. Gattinoni L, Pesenti A, Matthay M: Understanding blood gas analysis, *Intensive Care Med*, 2018 Jan;44(1):91-93.
7. Dantzker DR, Lynch JP, Weg JG: Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure, *Chest*, 1998;77(5):636–642.
8. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients, *Chest*, 1988;94:1176-86.
9. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al: A systematic review and meta-analysis of early goal directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators, *Intensive Care Med*, 2015;41(9):1549-1560.
10. Finfer SR, Vincent J-L, De Backer D: Circulatory Shock, *N Engl J Med*, 2013;369(18):1726-1734.
11. Vincent J-L, Ince C, Bakker J: Clinical review: Circulatory shock: an update: a tribute to Professor Max Harry Weil, *Crit Care*, 2012;16(6):239.
12. Rivers E, Nguyen B, Hastav S: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med*, 2001;345(19):1368-1377.

13. Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, Gill J, Disselkamp M: Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock, *Curr Opin Crit Care*, 2015;21(5):381-387.
14. Groeneveld AB: Interpreting the venous-arterial PCO₂ difference, *Crit Care Med*, 1998; 26(6):979-980.
15. Lamsfus-Prieto JÁ, de Castro-Fernández R, Hernández-García AM, Marcano-Rodríguez G: Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. Una revisión bibliográfica, *Rev Esp Anestesiología Reanimación*, 2016;63(4):220-230.
16. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al: Central venous to arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock, *Eur J Anaesthesiol*, 2014;31(7):371-380.
17. Mesquida J, et al: Central venous to arterial carbon dioxide difference combined with arterial to venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock, *Crit Care*, 2015;19:1-7.
18. Hernández LA, López PH, Etulain GJ, Olvera GC, Aguirre JS, Franco Granillo 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.
19. Arteaga AT, Zubieta RM, Díaz UWC, Serrudo LS: Relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre contenido arteriovenoso de oxígeno (DPCO₂/Ca-vO₂) versus lactato como marcadores pronósticos en pacientes en estado de choque, *Rev la Asoc Mex Med Crit y Ter Intensiva*, 2016;30(2):119-126.
20. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al: Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen consumption in fluid responders, *Crit Care Med*, 2013;41(6):1412-1420.
21. Freeman D: *Applied categorical data analysis*, Marcel Dekker Inc, 1987;18(2):523-524.
22. Manu Malbrain et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Malbrain et al. *Ann. Intensive Care* (2018) 8:66
23. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539-53.

IV. ANEXOS

ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

	THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P. Sur 136 No. 116 Col. Las Américas Delegación Álvaro Obregón 01120 México D.F. Tel: 52-30-80-00
	HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN AUTORIZACIÓN PARA TRATAMIENTO(S) MEDICO(S) Y/O QUIRÚRGICO(S) MEDICINA CRITICA
Ciudad de México a de del 20	
Nombre del Paciente:	
El que suscribe la presente, con carácter de Paciente () Representante Legal del Paciente () de manera libre y en plena conciencia, autorizo a MEDICINA CRÍTICA a través de su staff médico o a quien el considere pertinente para que me practiquen (le practique al Paciente) el (los) siguiente(s) procedimiento(s) médico(s) y/o quirúrgico(s): Igualmente autorizo que se me practique (se le practique al Paciente), He sido debidamente informado de que el(los) procedimiento(s) de mérito tiene(n) por objeto obtener los siguientes beneficios:	
<u>Su paciente requiere de un cuidado especial en cuanto a accesos venosos, arteriales, transfusión de hemocomponentes, intubación orotraqueal y monitoreo por lo que es importante contar con estos procedimientos a fin de brindar un cuidado adecuado, existen además otros procedimientos tanto de ayuda diagnóstica como de resolución de problemas que ayudarán a tener una evolución adecuada de su paciente.</u>	
Se me ha explicado la naturaleza de (los) procedimiento(s) médico(s) y/o quirúrgicos que se me practicarán (le practicarán al Paciente) y los riesgos inherentes, y bajo ese entendimiento reconozco haber sido debidamente informado que los riesgos más comunes incluyen hemorragia, infección, para cardíaco, lesiones nerviosas, coágulos sanguíneos, reacciones alérgicas y neumonía asociados a la práctica de cualquier procedimiento médico y/o quirúrgico. También he sido debidamente informado de algunos otros riesgos que entrañan el (los) procedimiento(s) médico(s) y/o quirúrgico(s) que me practicarán (le practicarán al Paciente), siendo éstos:	
<u>Derivado de estos procedimientos existen complicaciones tales como: hemorragia, infección, neumotórax, broncoaspiración, arritmias cardíacas, trombosis venosa o arterial, estado de choque e incluso procedimientos que pueden poner en riesgo la vida del paciente.</u>	
Comprendo que la práctica de la medicina y de cirugías no es una ciencia exacta y reconozco que no me ha asegurado ni garantizado que los resultados de los procedimientos arriba mencionados necesariamente alcancen los beneficios esperados.	
Consiento que se me administre (le administro al Paciente) sangre o derivados, medicamentos y las terapias que a juicio del médico arriba indicado, sus asociados, colaboradores o médicos interconsultantes consideren necesarios.	
Consiento que se me administre (le administre al Paciente) anestesia general, regional o local, por o bajo la dirección del médico anesthesiólogo que el médico al principio señalado indique, incluyendo el uso de las drogas anestésicas que se requieran, pues he sido debidamente informado de los riesgos que esto implica y los acepto.	
Se me ha explicado que durante el(los) procedimiento(s) arriba mencionado(s) pueden presentarse imprevistos que varíen el(los) procedimiento(s) original(es), por consiguiente ante cualquier complicación o efecto adverso durante dicho(s) procedimiento(s), especialmente frente a una urgencia médica autorizo y solicito al Doctor al principio mencionado, sus asociados, colaboradores o médicos interconsultantes, que realicen los procedimientos médico(s) y/o quirúrgico(s) que consideren necesarios en ejercicio de su juicio y experiencia profesional, para la protección de mi salud (la salud del paciente), en la inteligencia que la extensión de esta autorización también será aplicada a cualquier condición que requiera de procedimiento(s) médico(s) y/o quirúrgico que sea desconocida por los facultativos y surjan(n) durante el(los) procedimiento(s).	
Entiendo el contenido de este documento y conforme el mismo, lo firmo en la Ciudad de México en la fecha arriba anotada.	
Firma del Paciente	Nombre y Firma del Representante Legal del Paciente
Nombre y Firma del testigo	Nombre y Firma del Testigo