



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**

**FACULTAD DE POSTGRADO**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

**TITULO: MEDICIÓN DE LA DIFERENCIA DE DIÓXIDO DE CARBONO  
VENOSO CENTRAL - ARTERIAL CON LA DIFERENCIA  
ARTERIOVENOSA DEL CONTENIDO DE OXÍGENO COMO  
PARÁMETRO DE HIPOPERFUSIÓN EN LA RESUCITACIÓN  
TEMPRANA DEL SHOCK SÉPTICO**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO  
REQUISITO PREVIO A OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA**

**NOMBRE DEL ESPECIALISTA:  
JAIME XAVIER IDROVO VÉLEZ**

**NOMBRE DEL TUTOR:  
Dr. JOSÉ RAMÓN SALVATIERRA MURILLO**

**GUAYAQUIL, DICIEMBRE, 2016**



## **DEDICATORIA**

A mis padres, hermanos, esposa y a esos momentos que no recuperaré con ellos.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi familia por estar siempre a mi lado a pesar de cualquier circunstancia y apoyarme en todos los proyectos que me he planteado.

A mi segunda familia, los amigos y compañeros que a lo largo de esta travesía me brindaron sus consejos e hicieron de este postgrado no solo un objetivo, sino un estilo de vida lleno de grandes experiencias.

A los médicos tratantes, por darme la oportunidad de adquirir nuevos conocimientos e inculcarme que solo la constante preparación nos llevará a la excelencia.

A todos aquellos que en algún momento estuvieron ahí para que este sueño se lleve a cabo.

## INDICE DE CONTENIDO

PORTADA

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

CERTIFICACIÓN TUTOR DE TESIS

INDICE CONTENIDO

RESUMEN

### **CAPITULO I-INTRODUCCIÓN**

1.1.- DESARROLLO DE LA INTRODUCCIÓN.....	1
1.2.- JUSTIFICACIÓN.....	1
1.3.- PROBLEMÁTICA.....	2

### **CAPITULO II-OBJETIVOS**

2.1.- OBJETIVO GENERAL.....	3
2.2.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3

### **CAPITULO III-MARCO TEORICO**

3.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	4
3.1.1.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LA SEPSIS.....	4
3.1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS POR REGIÓN.....	4
3.1.2.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN ESTADOS UNIDOS.....	5
3.1.2.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN EUROPA.....	5
3.1.2.3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN AMÉRICA LATINA.....	5
3.1.3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INCIDENCIA DE SEPSIS.....	6
3.1.3.1.- ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN EN SEPSIS.....	6
3.1.3.2.- ENFERMEDADES CRÓNICAS EN SEPSIS.....	6
3.1.3.3.- INFLUENCIA DE LA RAZA Y GÉNERO EN SEPSIS.....	7
3.1.3.4.- INFLUENCIA DEL CLIMA EN LA SEPSIS.....	7
3.1.3.5.- LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA COMO FACTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS .....	8
3.1.4.- TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD DE LA SEPSIS.....	8
3.1.5.- CONDICIONES COMÓRBIDAS Y AGENTES INFECCIOSOS.....	8

3.1.5.1.- SITIO DE INFECCIÓN .....	9
3.1.5.2.- AGENTE INFECCIOSO.....	10
3.1.6.- COMPLICACIONES Y COSTOS.....	10
3.2.- DEFINICIÓN DE SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO...11	
3.2.1.- NUEVA DEFINICIÓN DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.....	12
3.3.- FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.....	13
3.3.1.- MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA SEPSIS.....	14
3.3.1.1.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA.....	14
3.3.1.2.- INMUNIDAD INNATA.....	14
3.3.1.3.- INMUNIDAD ADAPTATIVA.....	15
3.3.1.4.- RESPUESTA INFLAMATORIA.....	16
3.3.1.5.- TRASTORNOS DE COAGULACIÓN EN SEPSIS.....	17
3.3.2.- TRASTORNOS MICROCIRCULATORIOS Y DAÑO MITOCONDRIAL.....	17
3.4.- DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.....	18
3.4.1.- DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.....	19
3.4.2.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA.....	19
3.4.3.- ROL DEL INTESTINO EN LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA.....	20
3.4.4.- HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.....	20
3.5.- OXIGENACIÓN TISULAR.....	21
3.5.1.- RELACIÓN VO <sub>2</sub> /DO <sub>2</sub> .....	23
3.5.2.- DEUDA DE OXÍGENO.....	24
3.5.3.- ETAPAS DE LA REANIMACIÓN.....	24
3.6.- MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	25
3.6.1.- ELEMENTOS DE LA MONITORIZACION HEMODINAMICA.....	25
3.6.1.1.- PARÁMETROS ESTATICOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMIDNAMICA.....	26
3.6.1.2.- PARÁMETROS DINÁMICOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	26
3.6.1.2.1.- MANIOBRA DE ELEVACIÓN PASIVA DE LAS PIERNAS.....	26

3.6.1.3.- PARÁMETROS INVASIVOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	27
3.6.1.4.- PARÁMETROS NO INVASIVOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	27
3.6.1.4.1.- LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.....	27
3.7.- DIFERENCIA DE DIÓXIDO DE CARBONO VENOSO CENTRAL - ARTERIAL CON LA DIFERENCIA ARTERIOVENOSA DEL CONTENIDO DE OXÍGENO (PCVACO <sub>2</sub> /CAVO <sub>2</sub> ).....	28
<b>CAPITULO IV-DISEÑO METODOLÓGICO.</b>	
4.1.- TIPO DE ESTUDIO.....	30
4.2.- POBLACIÓN UNIVERSO.....	30
4.3.- MUESTRA.....	31
4.4- VARIABLES.....	31
4.5.- CRITERIOS DE ANÁLISIS.....	34
4.6.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	34
4.6.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	34
<b>CAPITULO V-RESULTADOS.</b>	
5.1.- CARACTERISTICAS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	35
5.1.1.- TABLA 1.....	35
5.2.- GRAFICO 1: RESULTADOS DE GRUPOS POR EDAD.....	37
5.3.- TABLA 2: RESULTADOS DE SCORE APACHE.....	37
5.4.- GRAFICO 2: RESULTADOS DE SCORE SOFA.....	37
5.5.- TABLA 3: RESULTADOS DE SCORE SOFA.....	38
5.6.- GRAFICO 3: RESULTADOS DE SCORE SOFA.....	39
5.7.- GRAFICO 4: RESULTADOS DE FRECUENCIA DE PACIENTES QUE DESARROLLARON FALLA ORGÁNICA.....	39
5.8.- OBJETIVO GENERAL.....	40
5.8.1.- TABLA 4: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P <sub>cva</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>av</sub> O <sub>2</sub> Y EL NUMERO DE FALLAS ORGANICAS.....	40
5.8.2.- GRAFICO 5: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P <sub>cva</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>av</sub> O <sub>2</sub> Y EL NUMERO DE FALLAS ORGANICAS.....	41

5.8.3.- TABLA 5: OBJETIVO GENERAL.....	42
5.9.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS. ....	42
5.9.1.- PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO. ....	42
5.9.1.1.- GRAFICO 6: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Y EL SCORE SOFA. ....	42
5.9.1.2.- GRAFICO 7: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> MÁXIMO Y EL SCORE SOFA.....	43
5.9.1.3.- TABLA 6: PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO.....	44
5.9.2.- SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO.....	44
5.9.2.1.- TABLA 7: RESULTADOS DE LA FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LA CONDICION DE EGRESO DE UCI.....	44
5.9.2.2.- GRAFICO 8: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Y LA CONDICION DE EGRESO.....	45
5.9.2.3.- GRAFICO 9: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> PERSISTENTE ALTO Y LA CONDICION DE EGRESO.....	45
5.9.2.4.- GRAFICO 10: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Y EL SCORE APACHE II.....	46
5.9.2.5.- GRAFICO 11: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> MÁXIMO Y EL SCORE APACHE II.....	48
5.9.2.4.- TABLA 8: SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO.....	48
5.9.3.- TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO.....	48
5.9.3.1.- TABLA 9: RESULTADOS DE DIAS DE ESTANCIA EN UCI.....	48
5.9.3.2.- TABLA 10: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Y LOS DIAS DE ESTANCIA EN UCI.....	49
5.9.3.3.- TABLA 11: TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO.....	49
5.9.4.- CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO. ....	50
5.9.4.1.- TABLA 12: CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO.....	50
5.9.5.- ANALISIS POST HOCK. ....	50
5.9.5.1.- TABLA 13: RELACION DE PcvaCO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Y LACTATO COMO VARIABLES CONTINUAS.....	50



5.9.5.2.- TABLA 14: RELACION DE $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$ Y LACTATO COMO VARIABLES DICOTÓMICAS.....	51
5.9.5.3.- TABLA 15: RELACIÓN DE LACTATO Y LA CONDICIÓN DE EGRESO DE UCI.....	51
5.9.5.4.- TABLA 16: RELACION DE $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$ Y LACTATO ORGANIZADO EN GRUPOS.....	51
<b>CAPÍTULO VI-DISCUSIÓN, CONCLUSIONES, LIMITACIONES, RECOMENDACIONES Y BIBLIOGRAFÍA.</b>	
6.1.- DISCUSIÓN. ....	53
6.2.- CONCLUSIONES. ....	58
6.3.- LIMITACIONES.....	59
6.4.- RECOMENDACIONES. ....	59
6.5.- BIBLIOGRAFÍA. ....	59

## **RESUMEN**

**PALABRAS CLAVES:** Shock séptico, hipoperfusión, diferencia de dióxido de carbono venoso-a-arterial, falla orgánica.

**INTRODUCCIÓN:** El shock séptico es una de las causas más comunes de internación en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) a nivel mundial, su incidencia en los últimos años aumentó y precisa el uso de grandes recursos tanto humanos como materiales.

**OBJETIVO:** Determinar la utilidad de la medición de la diferencia de dióxido de carbono venoso central-arterial con la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno (PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>) como parámetro de hipoperfusión en la resucitación temprana del shock séptico en el Hospital Luis Vernaza durante el periodo de tiempo del 1 de Julio del 2015 al 30 Junio del 2016.

**MUESTRA:** Se estudiaron 53 pacientes hospitalizados por más de 24 horas en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Luis Vernaza que ingresaron con diagnóstico de shock séptico y que tuvieron tomas de muestra de sangre arterial y venosa por catéter venoso central.

**MÉTODOS:** Los datos se obtuvieron a partir de las historias clínicas electrónicas. Se analizó edad, sexo, APACHE II, SOFA, fallas orgánicas, etiología de sepsis, tiempo de estancia en UCI, condición de egreso de UCI, PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>; el análisis descriptivo se expresó en: frecuencias, porcentajes, medias, moda, mediana con utilización de tablas y gráficos; el análisis estadístico inferencial se expresó mediante Chi Cuadrado, coeficiente de correlación de Spearman y Odds Ratio.

**DISCUSIÓN:** En este estudio al relacionar el número de fallas orgánicas y PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> alto se obtuvo un buen coeficiente de correlación de Spearman de  $r=+0.96$ , al asociar los Scores APACHE II y SOFA con PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> se observó que a medida que el puntaje aumentaba el

número de pacientes que presentaban un PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> mayor a 1.68mmHg/ml también aumentaba; con respecto al número de fallas orgánicas, a medida que aumentaba, también lo hacía el número de pacientes con PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> mayor a 1.68mmHg/ml; existe una sobrevida del 60.4% frente a una mortalidad del 39.6% a pesar de ser un grupo de pacientes con un riesgo alto de mortalidad, la relación entre la condición de egreso de UCI y PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> en este estudio dio un Odds Ratio de 1.19 y una p no significativa, no se observó una correlación directa entre los días de estancia en UCI y el PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>; la aparición de comorbilidades a excepción de la falla hepática no se relacionó al PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> por encima del corte; el análisis post-hoc reportó que PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> al igual que el lactato es un buen parámetro de hipoperfusión al presentar valores estadísticamente significativos (p 0.0001).

**CONCLUSIONES:** PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> es un parámetro útil para medir hipoperfusión tisular global, valores altos de PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> no se asociaron a mayor mortalidad ni a mayor estancia en UCI y un valor alto de PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> se asocia a mayor posibilidad de desarrollar falla hepática, el resto de comorbilidades no reportaron datos significativos.

#### **SUMMARY**

**KEY WORDS:** Septic shock, hypoperfusion, venous-to-arterial carbon dioxide difference, organic failure.

**INTRODUCTION:** Septic shock is one of the most common causes of hospitalization in the Intensive Care Units (ICU) worldwide, its incidence in recent years increased and requires the use of large resources both human and material.

**OBJECTIVE:** To determine the usefulness of measuring the central-arterial venous carbon dioxide difference with the arteriovenous difference in oxygen content (PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub>) as a parameter of hypoperfusion in

the early resuscitation of septic shock at the Luis Vernaza Hospital during the Period of time from July 1, 2015 to June 30, 2016.

**SAMPLE:** We studied 53 patients hospitalized for more than 24 hours in the Intensive Care Unit of the Luis Vernaza Hospital who entered with a diagnosis of septic shock and who had samples of arterial and central venous catheter blood samples.

**METHODS:** Data were obtained from electronic medical records. Age, sex, APACHE II, SOFA, organ failure, etiology of sepsis, length of ICU stay, ICU discharge condition, PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub>; The descriptive analysis was expressed in: frequencies, percentages, means, fashion, median with use of tables and graphs; The inferential statistical analysis was expressed by Chi Square, Spearman correlation coefficient and Odds Ratio.

**DISCUSSION:** In this study, when relating the number of organic faults and high PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> a good Spearman correlation coefficient of  $r = + 0.96$  was obtained, by associating the APACHE II and SOFA Scores with PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> it was observed that as the score The number of patients with a PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> greater than 1.68 mmHg / ml increased; With respect to the number of organic failures, as it increased, so did the number of patients with PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> greater than 1.68 mmHg / ml; There is a survival of 60.4% compared to a mortality of 39.6% despite being a group of patients with a high risk of mortality, the relationship between the ICU discharge condition and PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> in this study gave an Odds Ratio of 1.19 And a non-significant p, no direct correlation between the days of stay in ICU and the PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> was observed; The appearance of comorbidities with the exception of hepatic failure was not related to PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> above the cut; The post-hock analysis reported that PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> as well as lactate is a good parameter of hypoperfusion when presenting statistically significant values ( $p 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS:** PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> is a useful parameter to measure global tissue hypoperfusion, high values of PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> were not associated with higher mortality or longer stay in ICU and a high value of PcvCO<sub>2</sub> / CavO<sub>2</sub> is associated with a greater possibility of developing hepatic failure, Rest of comorbidities did not report significant data.

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### 1.1.- DESARROLLO DE LA INTRODUCCIÓN.

La sepsis es una de las causas más comunes de internación en las terapias intensivas a nivel mundial, representa un alto consumo de recursos, que en el 2011 represento un gasto de US\$20 millones en terapias intensivas en EEUU. Recientemente salieron a la luz la nueva definición de sepsis y shock séptico, que incluyen una puntuación SOFA  $\geq 2$ , y en el caso de shock séptico de hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener la TAM  $\geq 65$ mmHg y que tiene un nivel de lactato sérico  $> 2$ mmol/L a pesar de la reposición de volumen adecuado.<sup>25</sup>

El estudio actual de sepsis nos obliga a afianzar nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de esta enfermedad que involucra a toda la economía humana, y más que todo la gran necesidad de comprender la microcirculación, la relación entre aporte (DO<sub>2</sub>) y consumo de Oxígeno (VO<sub>2</sub>). La relación P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> tiene un valor de corte de 1.68mmHg/ml con una sensibilidad del 90% y especificidad del 100%.<sup>70, 71, 72</sup>

### 1.2.- JUSTIFICACIÓN.

Aplicar los conocimiento de P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> en el shock séptico podría reducir la mortalidad en este grupo de pacientes al determinar a aquellos pacientes donde los valores de lactato y/o ScvO<sub>2</sub> están en rangos normales podría persistir elevado la P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> e indicando que aún hay que optimizar el DO<sub>2</sub> y que la microcirculación aún se encuentra en anaerobiosis.<sup>30</sup>

Con respecto al Lactato serico, su elevacion  $\geq 2.2$ mmol/L no es especifica de hipoxia tisular global ya que existen varias situaciones que pueden elevar dicho biomarcador tales como pancreatitis, trauma, entre

otras; lo que lo hace poco fiable a la hora de toma de decisiones a la cabecera del paciente, ya que tales valores nos podrían llevar a iniciar innecesariamente drogas vasopresoras o a continuar con un manejo agresivo de líquidos y llegar a producir complicaciones como edema agudo pulmonar o sobrecarga de volumen, condiciones que están ampliamente documentadas con un peor pronóstico en la evolución de los pacientes sépticos.<sup>23</sup>

El uso de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  como biomarcador de hipoperfusión tisular global en los próximos años podría sumarse oficialmente al arsenal diagnóstico que tenemos contra la sepsis, pero dependerá de la evidencia científica la verdadera utilidad que podríamos darle a este parámetro que al momento impresiona tanto práctico como eficiente, ya que tenemos la ventaja de poder realizarlo en la cabecera del paciente las veces que sea necesario.<sup>70, 71, 64</sup>

### **1.3.- PROBLEMÁTICA.**

Actualmente no existe un consenso que apoye el uso de parámetros objetivos como el  $P_{cvaCO_2}$  o  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  para la monitorización hemodinámica del paciente crítico a pesar de la fuerte evidencia científica que hoy existe, y es que, la búsqueda de la optimización más que todo del transporte de oxígeno ( $DO_2$ ), ha ahondado en la utilización de variables hemodinámicas que combinadas buscan una determinación más específica de hipoxia tisular global, esta se logra a través del  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$ , que comparada con lactato y/o  $ScvO_2$  brindan un mayor nivel de confianza.

## **CAPÍTULO II**

### **OBJETIVOS**

#### **2.1- OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la utilidad de la medición de la diferencia de dióxido de carbono venoso central-arterial con la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno como parámetro de hipoperfusión en la resucitación temprana del shock séptico.

#### **2.2.-OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Mensurar la  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  como parámetro de hipoxia tisular global.
2. Establecer la relación entre la  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y la sobrevida en el shock séptico.
3. Determinar la relación de la medición de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  en fases tempranas del shock séptico con los días de estancia en UCI.
4. Determinar la relación entre la  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y la presencia de comorbilidades.



## **CAPÍTULO III**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **3.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS.**

La sepsis hoy en día es un problema de salud pública, no solo debido a su alta incidencia que viene en aumento, sino también a los altos costos que genera su manejo y la carga social que representa para aquellos que sobreviven a esta enfermedad.<sup>1</sup>

El shock séptico sigue siendo la principal causa de mortalidad en pacientes críticos y conocer la epidemiología de esta entidad es importante porque nos permite plantearnos un perfil de los grupos más vulnerables y así optimizar su reconocimiento oportuno y mejorar el pronóstico.

#### **3.1.1.- INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LA SEPSIS.**

La incidencia anual es de 51 a 690 casos por cada 100.000 habitantes, responsable del 2% de los ingresos hospitalarios,<sup>1,2</sup> un 3.2 al 10% de casos proceden de áreas de hospitalización.<sup>4</sup>

En Estados Unidos existen 10 casos por cada 100 ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y la estancia de un paciente séptico suele ser mayor que la de otro tipo de pacientes, por tal motivo más del 50% de las camas de una terapia intensiva pueden estar ocupadas con pacientes sépticos.<sup>1,2</sup>

El impacto del uso del bundle en sepsis con las guías de Surviving Sepsis Campaign y la ventilación protectora en pacientes con

Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) han reducido la mortalidad de los pacientes sépticos críticamente enfermos en la última década.<sup>12</sup>

### **3.1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS POR REGIÓN.**

La epidemiología de la sepsis varía de una región a otra, debido a factores étnicos, raciales, estilo de vida, entre otros, entre los estudios más representativos de cada región destacan los siguientes:

#### **3.1.2.1.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN ESTADOS UNIDOS.**

En Estados Unidos tres estudios reportaron una incidencia de sepsis que variaba de 134 a 300 casos por cada 100.000 habitantes, con una tasa de mortalidad con rangos entre 17.9% al 28.6% en el caso de sepsis y del 37.7% en el caso de sepsis severa y/o shock séptico.<sup>1, 6, 7</sup>

#### **3.1.2.2.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN EUROPA.**

En Europa, en 1998 se observó una tasa del 14.7% de casos de sepsis de 2124 pacientes admitidos en UCI con una tasa de mortalidad alrededor del 50%. Además se pudo comparar la mortalidad entre pacientes infectados y no infectados y mientras la mortalidad en los no infectados era del 16.9% en los pacientes infectados fue de 53.6%.<sup>8</sup>

Un estudio más reciente llamado SOAP involucró 198 UCI en 24 países europeos con un total de 3417 pacientes, de los cuales el 37.4% eran sépticos, y existió una variación importante de un país a otro tanto en incidencia como en mortalidad.<sup>9</sup>

#### **3.1.2.3.- EPIDEMIOLOGÍA DE LA SEPSIS EN AMÉRICA LATINA.**

En América Latina, el estudio BASES desarrollado en Brasil evaluó 1383 pacientes con una edad promedio de 65,2 años y una mortalidad a los 28 días del 21.8%, también se discriminó incidencia para sepsis, sepsis severa y shock séptico y esta fue de 61.4, 35.6, y 30 por cada

1000 pacientes por día, con una tasa de mortalidad para SIRS, sepsis, sepsis severa y shock séptico del 24.3%, 34.7%, 47.3% y 52.2% respectivamente, con una principal fuente de infección que fue pulmón/tracto respiratorio.<sup>10</sup>

En Chile un estudio multicentrico encontró una prevalencia de sepsis severa en pacientes críticos del 40% con una mortalidad del 27%.<sup>11</sup>

### **3.1.3.- FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INCIDENCIA DE SEPSIS.**

#### **3.1.3.1.- ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN EN SEPSIS.**

Tres estudios realizados en Estados Unidos utilizaron la base de datos del National Institute of Health y concluyeron que existe un aumento anual en la incidencia de sepsis del 13.7%.<sup>1</sup> Esto se asocia a varios factores entre ellos el envejecimiento de la población que a su vez incrementa la frecuencia de comorbilidades crónicas, el aumento de pacientes no sépticos en las unidades intensivas por politraumatismo o infarto agudo del miocardio que debido a su estancia en UCI los predispone a infecciones intrahospitalarias, el mayor uso de procedimientos invasivos tanto diagnósticos como terapéuticos, el mayor uso de drogas inmunosupresoras y el aumento de la resistencia bacteriana por el uso indiscriminado de antibióticos.<sup>6, 7</sup>

#### **3.1.3.2.- ENFERMEDADES CRÓNICAS EN SEPSIS.**

Esteban y cols. Encontraron que cuadros de sepsis severa eran más comunes en pacientes con enfermedades crónicas al ser comparados con pacientes con otras condiciones, los datos más representativos fueron con comorbilidades como insuficiencia renal crónica (46% versus 27%), daño hepático crónico (43% versus 27%), y pacientes sometidos a procedimientos invasivos, como son los casos quirúrgicos (17% versus 7%).<sup>16</sup>

La presencia de un mayor número de pacientes ancianos ha producido un aumento en el número de enfermedades crónicas, además están más expuestos a procedimientos invasivos como sondaje vesical, y a contraer infecciones ya sea en la comunidad o durante su estancia hospitalaria; los tres quintos de los pacientes con sepsis son mayores de 65 años, y la incidencia de sepsis en pacientes mayores de 85 años es de 2500/100000, con un riesgo relativo de 13.1 (IC95%: 12.6 a 14.6) cuando se compara con la población general.<sup>6,17</sup>

### **3.1.3.3.- INFLUENCIA DE LA RAZA Y GÉNERO EN SEPSIS.**

Con respecto a la raza también existen estudios que indican un mayor riesgo en pacientes de raza negra comparada con pacientes de raza blanca, especialmente entre adultos; pacientes de raza negra jóvenes tenían mayor probabilidad de ingresar a UCI y tener mayor tiempo de estadía en UCI. Esta mayor incidencia probablemente se debe a que estos pacientes tienen un mayor riesgo a enfermedades como hipertensión o diabetes y a una menor cobertura de los sistemas de salud al no contar con un seguro médico, sin embargo, Barnato y cols, encontraron un riesgo relativo para estos pacientes de 1.44 (IC 95%: 1.42 a 1.46) donde indican que el factor socio económico no explica esa mayor incidencia.<sup>18, 19</sup>

Otros grupos encontraron que los casos de sepsis se presentaron con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, pero así mismo existen estudios donde esto no se demostró; el tema aún sigue siendo controversial.<sup>6, 20</sup>

### **3.1.3.4.- INFLUENCIA DEL CLIMA EN LA SEPSIS.**

Otro factor importante es el invierno, dos estudios reportaron una mayor incidencia de sepsis en esta estación al compararse con los casos reportados en verano (34.4% versus 21.3%), además de una mayor mortalidad (39% versus 35.9%), y debido a que la mayoría de los estudios reportan como principal aparato afecto la vía respiratoria, los casos

respiratorios aumentan en invierno, mientras que cuadros urinarios y abdominales son más frecuentes en verano; aún no existe suficiente evidencia que respalde esta teoría, pero probablemente sea influenciada por la menor respuesta inmune en épocas de invierno.<sup>21,22</sup>

### **3.1.3.5.- LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA COMO FACTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS.**

Uno de los factores más importantes es la disfunción orgánica, esta es una variable ligada directamente a la mortalidad; esta dependerá además de la incidencia de los pacientes con sepsis con episodios más graves, ya encasillados como sepsis severa y shock séptico siendo la mortalidad de estos tres grupos incluidos los paciente sépticos sin disfunción multiorgánica del 17.9%, y para los otros 2 casos del 33.7% y 72.1% respectivamente, con una mortalidad global para sepsis de alrededor del 40%, ubicando a la sepsis como la décima causa de muerte en Estados Unidos.<sup>1,6,7,19,20</sup> Mientras más órganos afectados existan mayor será la mortalidad así lo demostró un estudio en el que pacientes sépticos sin disfunción orgánica presentaron una mortalidad del 15% mientras que en pacientes con tres o más disfunciones orgánicas era del 70%.<sup>1</sup>

### **3.1.4.- TENDENCIAS EN LA MORTALIDAD DE LA SEPSIS.**

En el estudio de Martin y cols. se observó un descenso en la mortalidad de los casos de sepsis, del 27.8% en 1979 a un 17.9% en el 2003, así mismo, al aumentar el número de casos de pacientes sépticos también aumento la tasa de mortalidad al doble de 21.9/100000 a 43.9/100000 habitantes, otros estudios tuvieron datos similares, observándose un incremento anual de la tasa de mortalidad del 5.6%;<sup>1,6</sup> estas tasas de mortalidad pueden variar de un país a otro y según el tipo de UCI. En los últimos años esta tasa ha disminuido a pesar del envejecimiento de la población y el mayor uso de inmunosupresores, probablemente debido a una mejora en los cuidados de este tipo de pacientes.<sup>9</sup>

### **3.1.5.- CONDICIONES COMÓRBIDAS Y AGENTES INFECCIOSOS.**

Las enfermedades crónicas y la inmunosupresión son las comorbilidades más prevalentes en pacientes sépticos; entre las enfermedades crónicas se incluyen la enfermedad obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), enfermedad maligna, y diabetes mellitus.

En el estudio de Martin y cols. hubo un incremento de ciertas enfermedades crónicas desde 1979 hasta el año 2000 de la siguiente manera, EPOC del 5.7% al 12.1%, ICC del 8.6% al 15.2%, malignidad del 17.1% al 14.5%, HIV del 0% al 2%, cirrosis del 2.4% al 2.3%, diabetes mellitus del 12.2% al 18.7% e hipertensión del 7% al 18.6%.<sup>1</sup>

También se observó que los pacientes de raza negra tenían mayor probabilidad de presentar determinadas comorbilidades al ser comparados con pacientes de raza blanca, estas son HIV, diabetes mellitus, obesidad e insuficiencia renal crónica (IRC), y así mismo menos probabilidad de padecer comorbilidades como cáncer, trauma o infecciones del tracto urinario.<sup>19</sup>

No siempre se logra determinar el agente infeccioso causante de un cuadro séptico. Las guías de Surviving Sepsis Campaign, indican un tratamiento antibiótico empírico en las primeras horas, y que la toma de cultivos no debe retrasar la terapia antimicrobiana; esto se refleja en el porcentaje de aislamientos de agentes infecciosos que oscila del 40% al 71.7%.<sup>16,20</sup> La mayoría de pacientes sépticos provienen de la comunidad (del 25% al 72.3%), a pesar de su alta incidencia intrahospitalaria.<sup>9,21</sup>

#### **1.5.1.- SITIO DE INFECCIÓN.**

Con respecto al sitio de infección, puede variar según el origen del cuadro ya sea de la comunidad o intrahospitalario. Los focos pulmonar (56%), genitourinario (20%), y gastrointestinal (13.5%) son los más

comunes en casos adquiridos en la comunidad; mientras que en casos intrahospitalarios estas cifras cambian (pulmonar 26%, gastrointestinal 27% y genitourinario 24%); y en casos adquiridos en UCI (pulmonar 55%, genitourinario 18%, y asociado a catéter 18%).<sup>16</sup> Lo que demuestra que el foco pulmonar es el sitio más común de sepsis, y este oscila entre el 15.6% al 69%;<sup>18</sup> a excepción de los pacientes añosos donde el foco infeccioso más común es el genitourinario.<sup>17</sup>

### **3.1.5.2.- AGENTE INFECCIOSO.**

En el pasado, las bacterias gramnegativas eran los gérmenes más prevalentes en pacientes sépticos, pero con la llegada de nuevos antibióticos, cuya acción se dirigió sobre todo contra este grupo de bacterias se incrementó el número de cepas grampositivas resistentes y con esto el número de infecciones causadas por gérmenes grampositivos, con una incidencia actual muy similar.<sup>1,20</sup> De la misma forma, el uso indiscriminado de antibióticos ha producido un aumento en el número de casos de infecciones fúngicas (de 5231 casos en 1979 a 16042 casos en 2000), esto es un incremento del 207%, y actualmente las infecciones fúngicas son responsables del 4.6% de infecciones en Estados Unidos, 17% en Europa y 28.3% en China, siendo *Candida* el hongo mayormente reportado.<sup>1,9,20</sup>

### **3.1.6.- COMPLICACIONES Y COSTOS.**

El 30% de los pacientes sépticos desarrollara alguna disfunción orgánica, entre las más comunes se encuentran la respiratoria, la cardiovascular, la renal y la hematológica. Si se toma en cuenta las comorbilidades y la edad, el número de disfunciones orgánicas aumenta.<sup>1,9</sup>

En países desarrollados el costo promedio de un día en UCI varía desde \$720 a \$1200, y en el caso de pacientes con sepsis severa esto asciende hasta \$2671, y con un tiempo de estadía promedio de este tipo de pacientes de catorce días, se reporta un gasto esperado por paciente de

alrededor de \$16800; con un gasto anual en las UCI de Norteamérica aproximadamente de 14.5 billones de euros para pacientes sépticos.<sup>5</sup> En países en desarrollo los costos también son elevados, y se observó que los pacientes que no sobrevivían tenían un mayor costo y estadía en UCI que aquellos que si sobrevivieron.<sup>24</sup> Como estrategias para reducir estos costos se observó que los pacientes sépticos que vienen de la comunidad y son atendidos en el área de emergencia pueden permanecer alrededor de 5 horas en esa área antes de llegar a UCI y en ellas es donde el manejo de estos pacientes es crucial, por lo que los esfuerzos deberán dirigirse a optimizar su manejo en dichas áreas.<sup>4</sup> También se determinó que el traslado de los pacientes sépticos que egresan de UCI a una terapia intermedia puede reducir costos y el tiempo de estancia hospitalaria.<sup>7</sup>

La mortalidad de la sepsis ha disminuido en las ultimas 3 décadas de un 30% a un 20%, pero así mismo la incidencia ha aumentado, llegando a ubicarse a la sepsis como la décima causa de muerte en Estados Unidos, con una mortalidad similar al infarto agudo de miocardio, superior al número de pacientes que mueren por VIH, cáncer de mama o eventos cerebrovasculares.<sup>1</sup>

### **3.2.- DEFINICIÓN DE SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO.**

El término sepsis se utiliza por primera vez por Hipócrates para describir “Las enfermedades como consecuencia de una auto intoxicación con productos nocivos derivados del colon”.<sup>27</sup> Niccolo Machiavelli en su tratado “The Prince” en 1513 relata que “La fiebre héctica, al inicio, es difícil de reconocer pero fácil de tratar, si se deja sin atención se hace fácil de reconocer y difícil de tratar”, esta tal vez es una definición que fácilmente se podría comparar con el conocimiento actual de sepsis, en donde si no se llega a un diagnóstico temprano puede evolucionar a shock séptico.<sup>29</sup> En 1914 Hugo Schottmuller define a la sepsis como “Un estado de invasión microbiana desde una puerta de entrada al torrente sanguíneo que causa signos de enfermedad”.<sup>28</sup> Posteriormente se han utilizado términos como



septicemia, bacteriemia, entre otros, para describir esta patología, y es tan amplia la lista de definiciones para una misma entidad que poder estudiar su incidencia y conocer su epidemiología resulto ser un trabajo difícil al inicio, por lo que, debido a la gran controversia surgida en las últimas décadas se crean comités científicos, y es así que en la conferencia de 1991 se determinan los siguientes conceptos: SIRS, es el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica del huésped, donde debe cumplir dos o más de los siguientes criterios:

- Temperatura mayor de 38 grados Celsius o menos de 36 grados Celsius.
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto o una PCO<sub>2</sub> menor de 32mmHg.
- Un recuento de leucocitos mayor a 12000 por milímetro cubico o menos de 4000 leucocitos por milímetro cubico o más del 10% de leucocitos inmaduros en bandas.<sup>26</sup>

Si existen 2 o más criterios de SIRS asociado a infección se denomina Sepsis, Sepsis severa es aquella que se complica con hipotensión y se asocia a disfunción orgánica, pero que responde favorablemente a la administración de fluidos, si persiste dicha hipotensión a pesar de la resucitación con fluidos se denomina Shock séptico. Estos conceptos se han mantenido durante 2 décadas, y en el 2016 aparece el estudio SEPSIS-3, donde SIRS pierde un gran valor en la definición de Sepsis debido a su inespecificidad ya que situaciones como un trauma o pancreatitis se presentan también con SIRS.<sup>25</sup>

### **3.2.1.- NUEVA DEFINICIÓN DE SEPSIS Y SHOCK SÉPTICO.**

La nueva definición de sepsis es aquella disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta disregulada del huésped, la disfunción de órganos se establece mediante la escala SOFA donde un

puntaje  $\geq 2$  nos habla de una mortalidad del 10%, el término sepsis severa desaparece en esta nueva definición y el shock séptico se define como un estado de hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener TAM  $\geq 65$  mmHg y que tiene un lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (18 mg/dL) a pesar de la reposición de volumen adecuado, asociado a una mortalidad del 40%. Además en este consenso aparece un nuevo concepto que es el Quick SOFA o qSOFA que tiene mayor utilidad fuera de UCI para el reconocimiento de aquellos pacientes que necesitan un manejo más complejo y que probablemente tendrán una peor evolución clínica y priorizar su tratamiento en áreas críticas, se puede realizar en la cabecera del paciente y no necesita datos de laboratorio. Los criterios de qSOFA son la alteración del estado mental, la presión arterial sistólica  $\leq 100$  mm Hg, o la frecuencia respiratoria  $\geq 22$  / min.<sup>25</sup>

### **3.3.- FISIOPATOLOGÍA DE LA SEPSIS.**

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1940 el manejo de pacientes sépticos ha cambiado, lográndose una reducción en la mortalidad, pero así mismo la evolución continua de los patógenos produjo resistencia bacteriana, que tornó complejo el manejo clínico de estos pacientes, lo que obligó al desarrollo de antimicrobianos cada vez de espectro más amplio, pero con un aumento a pesar de esto de la mortalidad de este grupo de pacientes.<sup>31</sup>

Esto ha llevado a replantearse el paradigma de la fisiopatología de la sepsis, en como esta enfermedad logra incluso evolucionar al shock séptico a pesar de un aparente tratamiento adecuado.<sup>31</sup>

Los aspectos más importantes son la carga microbiana de la infección y su capacidad de producir disfunción orgánica, (de entre ellas, la disfunción cardiovascular desarrolla shock séptico).<sup>31</sup>

Esto ha impulsado el uso apropiado de antimicrobianos, con las guías de Surviving Sepsis Campaign del 2012, donde se prioriza el uso empírico de antimicrobianos en las primeras horas del cuadro y donde el retraso de cada hora puede aumentar alrededor del 6% la mortalidad.<sup>32</sup>

### **3.3.1.- MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DE LA SEPSIS.**

Ante un proceso infeccioso se generara una respuesta inflamatoria no solo local, sino también sistémica y así lograr un mejor control del foco. Esta respuesta inflamatoria es gatillada por citoquinas como IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-6, que alcanzan de manera sistémica el hipotálamo, el hígado y la medula ósea. En el hipotálamo se generara fiebre y un aumento de la secreción de ACTH, que a su vez estimulara la producción de cortisol por parte de las glándulas suprarrenales; en el hígado aumentara la síntesis de proteínas y del complemento que ayudaran a la localización y eliminación de patógenos; y en la medula ósea aumentaran los factores estimuladores de colonias y a su vez la hematopoyesis, que incrementara el número de células inmunes al torrente circulatorio.<sup>33</sup>

#### **3.3.1.1.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA.**

El mecanismo fisiopatológico de la sepsis inicia con la respuesta inmunológica del huésped de reconocer la invasión microbiana; el sistema inmunológico responderá inmediatamente con la inmunidad innata, esta no posee memoria inmunológica y será la primera barrera de defensa, posteriormente la inmunidad adaptativa es quien puede llegar a controlar la infección, manteniendo la homeostasis o ser descontrolada y permitir la evolución de la enfermedad a disfunción orgánica e incluso la muerte, y dependerá de factores como la virulencia de la cepa, la carga bacteriana y las características propias del huésped para responder frente a esa noxa.<sup>34</sup>

#### **3.3.1.2.- INMUNIDAD INNATA.**

La inmunidad innata comprende elementos como monocitos, neutrófilos, complemento, la acción del endotelio y la coagulación, esta

respuesta inicial es coordinada por mediadores inicialmente proinflamatorios y ya en fases tardías predominaran los del tipo antiinflamatorio, y estos pueden llevar a una disfunción inmunológica (inmunoparálisis).<sup>35</sup>

En la inmunidad innata con el reconocimiento de la infección, toxinas o moléculas liberadas por células microbianas se producen los PAMP (Patrones Moleculares Asociados a Patógenos), entre ellos los lipopolisacáridos (LPS) son los más estudiados, estos se encuentran en gérmenes bacterianos gramnegativos, mientras que en gram positivos que carecen de LPS, se encuentran otros PAMP como los peptidoglicanos y ácido teicoico, incluso el DNA bacteriano es considerado PAMP; en el huésped los receptores que reconocen estas moléculas de los microorganismos son los PRR (Receptores de Reconocimiento de Patrones), expresados por células de la inmunidad innata como macrófagos. AL activarse un factor de transcripción se induce a la producción de genes específicos que impulsan la respuesta inflamatoria, el factor nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B) es el más estudiado. De entre los PRR los receptores tipo Toll (Toll-like receptors, TLR) son los más característicos, existen 13 tipos, de los cuales 10 se reconocen en seres humanos, estos intervienen prácticamente en todos los procesos infecciosos conocidos, ya sean bacterianos, virales, parasitarios o fúngicos.<sup>34</sup>

### **3.3.1.3.- INMUNIDAD ADAPTATIVA.**

Otra línea de defensa es la inmunidad adaptativa, que posee memoria y especificidad, su respuesta es lenta y esta mediada por linfocitos T y B, los que a su vez desarrollan anticuerpos, a diferencia de la inmunidad innata esta necesita la presencia de un antígeno para su activación que es reconocido por un linfocito T helper, y ante la presencia de una reinfección su acción será inmediata.<sup>35</sup>

Es importante mencionar que también moléculas endógenas que no provienen de microorganismos pueden liberarse de células en proceso de necrosis y activar receptores Toll y de esta forma generar un proceso inflamatorio localizado y sistémico, esto explica la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) en procesos no infecciosos como pancreatitis, politraumatismos grandes quemados, o en pacientes que cursan con procesos inmunológicos.<sup>36</sup>

Con la activación de la inmunidad innata comienza una cascada de liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, entre los que se destacan las citocinas, que intervienen en el reclutamiento y maduración de neutrófilos, regulación de moléculas de adhesión, el incremento de la permeabilidad vascular, activación de la coagulación e incremento de la proliferación celular.<sup>38</sup>

#### **3.3.1.4.- RESPUESTA INFLAMATORIA.**

Entre las citocinas proinflamatorias las más representativas son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas, siendo las más importantes IL-1, IL-8, IL-18, interferones. La activación de TNF- $\alpha$  transmite la inflamación desde el foco infeccioso a los demás órganos; el aumento de estas citocinas proinflamatorias y sobre todo TNF- $\alpha$  provoca signos clásicos de SIRS, pero también puede producir trastornos más graves como shock séptico y disfunción multiorgánica, siendo el ejemplo más común la respuesta inflamatoria tisular observada en el Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto (SDRA) secundario a un proceso infeccioso distal a un foco pulmonar.<sup>38</sup>

Diversos estudios fueron dirigidos a sintetizar una molécula anti-TNF- $\alpha$ , que aunque demostró mejor sobrevida en animales de laboratorio, no modificó la mortalidad en humanos.<sup>37</sup>

Los mecanismos proinflamatorios permanecen muy activos en fases iniciales de la sepsis, así mismo, mecanismos antiinflamatorios se activan de manera sistémica, entre ellos cabe destacar citocinas como IL-10, el receptor soluble de TNF y la reducción del recuento de linfocitos por apoptosis.<sup>39</sup> Este mecanismo antiinflamatorio se torna más activo en fases tardías de la enfermedad y busca frenar la acción proinflamatoria inicial que puede ser nociva de mantenerse y reducir su acción a un mecanismo solo local; sin embargo, muchas veces esta acción es muy intensa y conlleva a la depresión del sistema inmunitario, dicho estado se conoce como inmunoparálisis, y aumenta la predisposición a infecciones nosocomiales y oportunistas.<sup>40</sup>

#### **3.3.1.5.- TRASTORNOS DE COAGULACIÓN EN SEPSIS.**

Otro mecanismo que se activa en la sepsis es la coagulación, existe un incremento en la generación de trombina y la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Se activa la vía extrínseca de la coagulación, la generación de trombina y los depósitos de fibrina en la microcirculación generan microtrombos, insuficiencia circulatoria que a su vez contribuye a la presencia de disfunción multiorgánica. Varios factores de la coagulación como la trombina, el factor Xa y el complejo tissue factor VIIa, entre otros activan células endoteliales, monocitos y neutrófilos y se estimula la síntesis de citocinas proinflamatorias y quimiocinas.<sup>41</sup>

#### **3.3.2.- TRASTORNOS MICROCIRCULATORIOS Y DAÑO MITOCONDRIAL.**

Como ya fue mencionado, la mortalidad de los pacientes sépticos es directamente proporcional al número de fallas orgánicas. Tanto la disfunción microcirculatoria como el daño mitocondrial han sido relacionados a falla multiorgánica secundaria a sepsis.<sup>42</sup>

Componentes de la microcirculación como células endoteliales, células musculares lisas, los glóbulos rojos, los leucocitos y las plaquetas

están comprometidos en la sepsis, además se produce una reducción del consumo de oxígeno junto a un aumento del oxígeno tisular (daño mitocondrial), este distres tisular producto de una alteración de la bioenergética celular por una incapacidad de la mitocondria de utilizar el oxígeno para distintos procesos metabólicos a nivel celular a pesar de contar con suministro adecuado de oxígeno es lo que se conoce como hipoxia citopática.<sup>43</sup> La disfunción microcirculatoria producida por aporte inadecuado de oxígeno e hipoxia tisular desarrollara a su vez, una disfunción mitocondrial, a esto se conoce como Síndrome de Distres Microcirculatorio y Mitocondrial (MMDS).<sup>44</sup>

### **3.4.- DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.**

La falla orgánica es la principal causa de muerte en pacientes críticos, la información sobre este cuadro a pesar de los grandes avances clínicos no permite su comprensión en forma completa, pero se ha determinado una relación con la hipoperfusión e hipoxia tisular. Se conoce que una disfunción microvascular participa en la falla orgánica múltiple, mediante varios mecanismos, estos son:

- La formación de trombos.
- La incapacidad de los eritrocitos de deformarse para hacer más fluida la circulación.
- La distribución inadecuada de la microcirculación.
- El desarrollo de edema.
- El aumento de la permeabilidad capilar.
- Y un descenso marcado de la presión de perfusión tisular.

Además, una disfunción mitocondrial ayuda a perpetuar la disfunción orgánica, ya que se compromete la fosforilación oxidativa; y por último, existe una proliferación de células polimorfonucleares que inducen a más daño local y sistémico.<sup>45</sup>

Como ya se mencionó, existe una relación directa entre el número de órganos afectados y la mortalidad. Y a pesar de los avances científicos, al momento la única medida terapéutica reconocida por las sociedades científicas es priorizar un manejo inicial del paciente crítico para mantener la perfusión tisular, dichas maniobras son las que han mostrado reducir la mortalidad de estos casos.<sup>46</sup>

#### **3.4.1.- DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.**

Se define como disfunción orgánica múltiple o falla multiorgánica a la alteración de dos o más órganos secundario a un proceso inflamatorio descontrolado, de aparición brusca o progresiva que requiere una intervención terapéutica directa, y aunque no es un proceso propio de la sepsis, ya q se presenta en cualquier estado de shock, es en ella donde más documentación se ha recabado.<sup>47</sup>

#### **3.4.2.- RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA.**

Ya se comentó el mecanismo inmunológico que interviene en la fisiopatología de la sepsis, orquestada por la inmunidad innata y adaptativa, donde una serie de eventos a nivel celular y molecular se desencadena, y según el modelo de Bone, esto puede llevar a 3 posibles desenlaces en un paciente séptico: el primero, donde existe una inflamación sistémica descontrolada, el segundo, donde un mecanismo antiinflamatorio puede llevar a la inmunoparálisis, en cualquiera de estos dos casos la mortalidad probablemente sea el resultado final; y un tercero, donde existe una respuesta equilibrada entre proinflamación y antiinflamación.<sup>48</sup>

Cuando predomina la proinflamación se desencadenara finalmente un estado de hipoperfusión sistémica a nivel microvascular y uno a uno comprometerá los órganos de la economía humana, inicialmente como una disfunción leve o moderada, pero finalmente será una insuficiencia orgánica que requerirá soporte vital (uso de drogas vasoactivas, hemodiálisis, ventilación mecánica); de predominar el estado



antiinflamatorio se predispone al desarrollo de enfermedades nosocomiales, y por su agresividad puedes llevar a la muerte del paciente o a reiniciar la cascada inflamatoria. De mantenerse el equilibrio se evitara una respuesta inflamatoria excesiva y nociva, y a su vez, existirá un sistema inmunitario competente que permita una adecuada homeostasis y así mantener la perfusión tisular en cada órgano.<sup>49,50</sup>

### **3.4.3.- ROL DEL INTESTINO EN LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA.**

Un punto que vale la pena mencionar es la participación del intestino en la falla orgánica, ya que además de su función de absorber nutrientes y electrolitos es una barrera de defensa contra procesos infecciosos, incluso más extensa que la piel, evitando el paso de gérmenes de la flora intestinal al torrente circulatorio. En estado de shock, se produce vasoconstricción esplácnica e hipoperfusión intestinal, esta respuesta hemodinámica intestinal, fue estudiada por Cannon en 1920 donde plantea la teoría del fenómeno de fight or flight response (respuesta de lucha o huida), donde existirá una redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos vitales, mientras que órganos como la piel e intestinos permanecerán con un flujo sanguíneo reducido. Esto repercutirá en la función inmunológica intestinal que se encuentra en su superficie, ya que además del tejido epitelial consta de células dendríticas, macrófagos, receptores de antígenos y nódulos linfáticos, elementos que al producirse esta redistribución circulatoria reducirán su acción defensiva y permitirá el sobrecrecimiento y traslocación bacteriana, además de la producción de citocinas proinflamatorias que ayudan a la eliminación de esta barrera.<sup>51,52</sup>

### **3.4.4.- HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA.**

La evaluación de la disfunción orgánica en un paciente crítico, además de la sintomatología inicial, presentara alteraciones en los datos de laboratorio, con estos datos se puede evaluar el pronóstico de estos pacientes en fases tempranas mediante el uso de puntuaciones (scores),

como el sistema PIRO (Predisposition, Injury severity, Physiologic response, Organ failure), utilizado para clasificar las poblaciones de pacientes sépticos y poder realizar trabajos científicos.<sup>53</sup> En la práctica diaria se utilizan otros scores validados para falla multiorgánica, que se basan en la puntuación mediante datos clínicos o de laboratorio de 6 sistemas como son el cardiovascular, nervioso central, respiratorio, hematológico, renal y hepático; con estos datos se podrá determinar la sobrevida y mortalidad, estos son:

- The Brussels Score
- LODS (Logistic Organ Dysfunction System)
- MODS (Multiple Organ Dysfunction Score)
- SOFA (Sepsis Related Organ Failure Assessment)

La falla de un solo órgano tiene una mortalidad que oscila entre el 20% y 40%, pero a medida que existen más órganos comprometidos esta mortalidad puede ser alrededor del 100%, como ocurre en el compromiso de cinco órganos. De estos scores, SOFA es el incluido en la última definición de sepsis y shock séptico, por ser uno de los scores con el que más se familiariza el personal médico de las unidades de cuidados intensivos.<sup>54</sup>

### **3.5.- OXIGENACIÓN TISULAR.**

La oxigenación tisular depende del equilibrio entre transporte de oxígeno a la microcirculación y la demanda tisular. La disponibilidad de oxígeno, permite la respiración celular, y esta se logra a través de la producción de adenosin trifosfato (ATP) en la mitocondria, la energía obtenida a partir del ATP se utiliza para distintas funciones celulares. En condiciones de aerobiosis se producen 36 moles de ATP por cada mol de glucosa, mientras que en anaerobiosis se producen tan solo dos moléculas de ATP, esto es insuficiente para mantener la oxigenación celular, se perderían funciones como la contracción del musculo esquelético, el peristaltismo o la reabsorción renal de electrolitos, y así se llegaría a una

disfunción multiorgánica, que de mantenerse producirá un daño irreversible y la muerte.<sup>55</sup>

El término disoxia tisular, indica que en presencia de una disponibilidad de oxígeno (DO<sub>2</sub>) adecuado el metabolismo tisular de oxígeno sigue comprometido. Ante la presencia de shock, el sistema cardiovascular se adapta para asegurar una extracción tisular de oxígeno (O<sub>2</sub>ER), y para eso modifica la DO<sub>2</sub> según los requerimientos metabólicos. La DO<sub>2</sub>, el volumen minuto cardíaco y el flujo microcirculatorio son responsables de la entrega de oxígeno a todos los tejidos del organismo, y dependen del tono vascular que es influenciado por respuestas autonómicas y hormonales sistémicas, pudiendo redistribuirlo para preservar la oxigenación de órganos vitales.<sup>56</sup>

En aerobiosis el transporte de oxígeno es adecuado y el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) es capaz de suplir los requerimientos metabólicos. Cuando la DO<sub>2</sub> es baja como en el caso del shock hipovolémico donde la circulación microvascular está intacta, la reposición del DO<sub>2</sub> es suficiente para restaurar la oxigenación tisular; mientras que en el shock séptico, a pesar de la corrección del transporte de oxígeno a nivel sistémico o global, es insuficiente para revertir la disoxia tisular, probablemente debido a trastornos locales de la O<sub>2</sub>ER.<sup>57</sup>

La DO<sub>2</sub> es el volumen de oxígeno que fluye hacia un determinado tejido, órgano, o hacia todo el organismo en una unidad de tiempo, en el caso del DO<sub>2</sub> sistémico el flujo sanguíneo es el Volumen minuto cardíaco (VMC), la fórmula es:

- $DO_2 = VMC \times \text{Contenido arterial de oxígeno}$

El contenido arterial del oxígeno (CaO<sub>2</sub>), es la suma del oxígeno transportado por la hemoglobina y el oxígeno disuelto, su fórmula es:

- $CaO_2 = (1,34 \times \text{Hemoglobina} \times \text{Saturación arterial de oxígeno}) + (0,0031 \times PO_2 \text{ arterial})$

El VO<sub>2</sub> es la cantidad de oxígeno consumida por un determinado tejido, órgano o todo el organismo en una unidad de tiempo, en el caso del VO<sub>2</sub> sistémico el flujo sanguíneo es el Volumen minuto cardiaco (VMC), su fórmula es:

- $VO_2 = VMC \times \text{Diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno}$

La diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno ( $CaO_2 - CvO_2$ ) es la diferencia arterial – venosa mixta, aunque se ha indicado muy poca diferencia entre el uso del  $CvO_2$ , que proviene de una toma de la arteria pulmonar mediante catéter de Swan Ganz, y el  $CvcO_2$ , que proviene de una toma de muestra de un catéter venoso central insertado en aurícula derecha (con una sobreestimación del 5%), esta última es menos invasiva y por lo tanto menos compleja de obtener.<sup>58</sup>

### **3.5.1.- RELACIÓN VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>.**

Fisiológicamente, el VO<sub>2</sub> es independiente del DO<sub>2</sub> y se relaciona con los requerimientos metabólicos; aunque existen rangos de normalidad de VO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub> (400-550 y 120-160 ml/minm<sup>2</sup> respectivamente) en un estado hiperdinámico como en la fase inicial del shock séptico esos valores pueden ser insuficientes, mientras que las maniobras utilizadas con frecuencia en UCI como la sedación, la relajación, la ventilación mecánica o la hipotermia pueden reducir esos requerimientos. Ante un estado de hipoperfusión tisular la DO<sub>2</sub> se reducirá progresivamente a expensas de un mayor O<sub>2</sub>ER, y cuando la DO<sub>2</sub> no puede ser compensada por estos aumentos de O<sub>2</sub>ER, la constancia del VO<sub>2</sub> se pierde y se hace dependiente

del DO<sub>2</sub>, este punto se conoce como DO<sub>2</sub> crítico, que indica el inicio de la anaerobiosis y de la acidosis láctica.<sup>58</sup>

Muchas veces la relación de VO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub> suele ser lineal, sin presentar la pendiente descrita previamente, es más común en casos de sepsis/shock séptico, donde la extracción de oxígeno jamás será capaz de satisfacer la reducción del DO<sub>2</sub>, esto probablemente asociado a trastornos de la microcirculación, producto de la respuesta inflamatoria exagerada, con alteraciones en el tono vascular, trombosis y edema.<sup>58, 59</sup>

### **3.5.2.- DEUDA DE OXÍGENO.**

Durante la descompensación hemodinámica de un paciente crítico, existe la tendencia de dar por terminada la reanimación una vez que se restaura la hemodinamia a valores convencionales, esto coloca a la presión arterial como único parámetro para guiar la reanimación, siendo una manera incorrecta de monitorizar a un paciente en shock; esto lo demostró Crowell y colaboradores en 1964, quedando desde ese momento establecido las bases del manejo actual del shock, ellos realizaron un experimento que consistía en provocar un cuadro de shock hipovolémico grave a un grupo de perros mediante drenaje de sangre, manteniendo en ellos una presión arterial media de 30mmHg, midió el consumo de oxígeno desde antes del inicio del experimento, se midió minuto a minuto el consumo de oxígeno y a medida que el experimento avanzaba dicho valor disminuía, a eso se conoció como deuda de oxígeno, y en el momento que se reponía la sangre extraída, hubo una recuperación rápida de la presión arterial, el consumo de oxígeno también aumentaba pero a valores por encima del basal, a esto se llamó pago de la deuda de oxígeno, se observó que mientras más tardía era la reposición de sangre, más difícil era pagar la deuda de oxígeno, con un límite a los 47 minutos donde el animal fallecía. Si esto se aplica en un paciente real no podrá ser posible determinar el inicio del shock, y por lo tanto no se podrá determinar en que momento del experimento se encuentra (cerca de poder pagar la deuda, o más cerca de

la irreversibilidad del cuadro); por lo que al tener esta incógnita en el manejo de un paciente en shock, se debe tratar a todos de una manera enérgica, encaminado a reestablecer la deuda de oxígeno.<sup>60</sup>

### **3.5.3.- ETAPAS DE LA REANIMACIÓN.**

Existen tres escenarios para reanimar a un paciente en shock, estas son preventiva, temprana y tardía. La reanimación preventiva es la que se realiza en el perioperatorio de un procedimiento quirúrgico de alto riesgo donde mediante una monitorización adecuada se puede evitar caer en un aporte inadecuado de oxígeno mediante la hiperreanimación;<sup>61,62</sup> la reanimación temprana se puede implementar a todo paciente que ingresa clínicamente en shock y su reconocimiento rápido permitirá realizar de una manera oportuna un restablecimiento de la oxigenación celular, se realiza en las primeras seis horas del cuadro, basados en las estrategias de Rivers y colaboradores, mediante su early goal-directed therapy y con la llamada hora de oro del paciente en shock séptico, se midió la saturación venosa central de oxígeno y en el caso de que esta sea menor del 70% se continuaba con las maniobras de reanimación que incluían una reanimación más agresiva de fluidos y el uso de drogas vasoactivas, comparado con un grupo control que usaba una estrategia estándar para la época, es decir menos agresiva con la fluidoterapia;<sup>63,65</sup> por último, la reanimación tardía es aquella que se realiza después de las seis horas iniciales al shock en pacientes que a pesar de las maniobras de resucitación iniciales persisten con inestabilidad hemodinámica, en ellos el manejo y la monitorización de su hemodinamia se vuelve más compleja y debe ser manejada exclusivamente en unidades de cuidados intensivos.<sup>26</sup>

### **3.6.- MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**

La monitorización hemodinámica debe dirigirse a reestablecer la homeostasis del organismo y a mejorar la oxigenación celular y no solo basarse en la restauración de la presión arterial.<sup>66</sup>

### **3.6.1.- ELEMENTOS DE LA MONITORIZACION HEMODINAMICA.**

La monitorización hemodinámica no es una acción terapéutica, pero debe dirigir el tratamiento, esta puede realizarse con parámetros estáticos y dinámicos, ser invasiva o no invasiva; el uso de un catéter venoso central y un catéter arterial para monitorización invasiva de la presión arterial deben ser parte del manejo de este tipo de pacientes.<sup>67</sup>

#### **3.6.1.1.- PARÁMETROS ESTATICOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMIDNAMICA.**

Como parámetros estáticos para guiar la reanimación con fluidos tradicionalmente están la medición de la Presión Venosa Central (PVC) y la Presión de Oclusión de la Arteria Pulmonar (POAP), pero estos parámetros no nos permiten distinguir en que punto de la curva de Frank-Starling se encuentra el paciente al momento de la reanimación, siendo más útil en la parte ascendente que es dependiente de precarga, de allí que su inexactitud pueden hacernos cometer errores, más que todo en etapas tardías de la reanimación (después de las primeras seis horas), además estos parámetros son influenciados por el efecto de la PEEP de la ventilación mecánica, hipertensión abdominal y la distensibilidad ventricular.<sup>67</sup>

#### **3.6.1.2.- PARÁMETROS DINÁMICOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**

Existen parámetros dinámicos que permiten una evaluación funcional de la hemodinamia, cuyo principio es inducir a cambios reversibles en la precarga y ver los cambios que se producen en el volumen sistólico o gasto cardiaco, los más utilizados son la Variabilidad del Volumen Sistólico (VVS) y la Variabilidad de Presión de Pulso (VPP) cuyo corte es >10% y >13% respectivamente para reconocer aquellos pacientes que podrían ser respondedores a volumen.<sup>68</sup>

##### **3.6.1.2.1.- MANIOBRA DE ELEVACIÓN PASIVA DE LAS PIERNAS.**

La maniobra de la elevación pasiva de las piernas es un test no invasivo y permite valorar de manera reversible el comportamiento del corazón a un aporte de volumen de aproximadamente de 300cc desde los miembros inferiores, para esto el paciente necesitara estar en ventilación mecánica, pero no necesariamente sedado ya que la ventilación espontanea no modifica su resultado, las arritmias cardiacas tampoco lo modifican, es una maniobra validada que debe ser verificada mediante ecocardiografía o con la valoración de otro parámetro dinámico.<sup>66</sup>

### **3.6.1.3.- PARÁMETROS INVASIVOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**

Los métodos invasivos de monitorización incluyen el uso de catéter de Swan Ganz para medir la POAP, además con este catéter mediante la técnica de termodilución se obtienen parámetros como el Gasto cardiaco (GC), que permite valorar la función global cardiovascular, las arritmias pueden dar una lectura errónea y necesita que el paciente se encuentre en ventilación mecánica y totalmente adaptado al ventilador; este tipo de monitorización debe realizarse en aquellos pacientes que requieren un monitoreo avanzado y en fases tardías del shock.<sup>66</sup>

### **3.6.1.4.- PARÁMETROS NO INVASIVOS DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**

El uso de lactato, base exceso, SvcO<sub>2</sub>/SvO<sub>2</sub>, el delta de CO<sub>2</sub>, además del P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> que es el motivo de este estudio son considerados parámetros no invasivos, que no solo permiten monitorizar la hemodinamia, también son considerados marcadores de perfusión global, pero su interpretación debe ser en conjunto, es decir multimodal, y de esta manera encaminar la reanimación con mayores fundamentos y evitar las decisiones apresuradas muchas veces basadas en un solo parámetro.<sup>66, 69</sup>

#### **3.6.1.4.1.- LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**



El uso de la ecocardiografía transtorácica y transesofágica en la monitorización hemodinámica permite tomar la decisión de iniciar o no una monitorización hemodinámica avanzada, ofrece información en tiempo real, al pie de la cama y realizarse las veces que sea necesaria, su uso en pacientes en estado de shock permite distinguir la etiología del mismo, reconocer estados de hipovolemia o daño estructural cardíaco, y cada vez es más implementado en las terapias intensivas a nivel mundial, no solo limitado a cardiólogos sino también por los propios intensivistas y guiar de esta manera la monitorización hemodinámica.<sup>66</sup>

### **3.7.- DIFERENCIA DE DIÓXIDO DE CARBONO VENOSO CENTRAL - ARTERIAL CON LA DIFERENCIA ARTERIOVENOSA DEL CONTENIDO DE OXÍGENO (PCVACO<sub>2</sub>/CAVO<sub>2</sub>).**

Los parámetros de hipoperfusión son aquellos que permiten reconocer el estado de oxigenación de los tejidos, estos pueden ser medidos regionalmente como en la circulación esplácnica, que es una de las primeras en comprometerse en estados de shock, mediante la medición del Ph intramucoso gástrico (Phi) o el Gap de CO<sub>2</sub> (entre el CO<sub>2</sub> del balón de la tonometría gástrica y el CO<sub>2</sub> arterial), o pueden ser medidos de manera global, es decir, que involucre a todos los órganos del cuerpo; hoy en día la tecnología de medición de perfusión regional en ciertos países como el nuestro resulta inaccesible, es por eso que se ha impulsado el uso de estos marcadores globales de perfusión, entre ellos el lactato sérico es el más conocido, pero también existen otros como la saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>), el delta de CO<sub>2</sub> (PvcaCO<sub>2</sub>), que tienen gran utilidad en la práctica diaria, más que todo en instituciones donde no se cuente con mediciones de lactato.<sup>70</sup>

Actualmente se están investigando marcadores adicionales de perfusión global, entre ellos la diferencia de dióxido de carbono venoso central - arterial con la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno (PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>), que al parecer es más específico a la hora de

determinar hipoperfusión global que el lactato sérico y la SvcO<sub>2</sub>, ya que la hiperlactatemia en pacientes con shock séptico se puede presentar por situaciones ajenas a la hipoperfusión tisular como lo es la glucólisis aeróbica impulsada por la inflamación desmedida de la sepsis, la inhibición de la piruvato deshidrogenasa, y un pobre aclaramiento de lactato, mientras que la SvcO<sub>2</sub> no es capaz de discriminar en la mayoría de casos hipoperfusión global con una buena especificidad pero una mala sensibilidad, el PvcaCO<sub>2</sub> en estados de hipoperfusión puede elevarse aun cuando el lactato sérico persista normal, pero este parámetro se ve influido por situaciones como el efecto Haldane (acidosis metabólica, la saturación de oxígeno y el hematocrito), o en casos de un alto gasto cardiaco como en el shock séptico donde se puede producir un pobre acumulo de CO<sub>2</sub>, este valor por sí solo no nos podría dar la certeza de un estado de hipoperfusión, y como la producción de CO<sub>2</sub> dependen de los cambios en la disponibilidad de O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) en aerobiosis, se podría sustituir el cociente respiratorio (VCO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>) por la relación entre el PvcaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>,<sup>23</sup> esta todavía se puede ver afectada por el efecto Haldane, por lo que el delta del contenido de CO<sub>2</sub> (CvaCO<sub>2</sub>) sería la ecuación ideal para este parámetro (CvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub>), ya que no se ve influida por el efecto Haldane, sin embargo, se ha demostrado que usar el PvcO<sub>2</sub> no reduce la capacidad de este parámetro de discriminar hipoperfusión global, además, este parámetro toma menos trabajo calcular y por lo tanto menos sujeto a errores, permitiendo su uso con mayor frecuencia en la cabecera del paciente, puede ser usado en fases tempranas del shock séptico, discriminando a respondedores de no respondedores de volumen,<sup>70</sup> situación que de ser guiada con un valor de lactato sérico, si este persiste elevado por un retraso en su aclaramiento podría llevar a la realización de maniobras innecesarias.<sup>71</sup> La relación PvcCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> tiene un valor de corte de 1.68mmHg/ml con una sensibilidad del 90% y especificidad del 100%.<sup>70, 71, 72</sup>

## **CAPÍTULO IV**

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

#### **4.1.- TIPO DE ESTUDIO.**

El estudio a realizarse para el trabajo de titulación será de tipo observacional, retrospectivo, longitudinal de los pacientes que ingresan al área de medicina Crítica.

#### **4.2.- POBLACIÓN UNIVERSO.**

El universo estará constituido por todos los pacientes que ingresaron al Área de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza entre Julio del 2015 y Junio del 2016. La población estará constituida por los pacientes que ingresan al área de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza con el diagnóstico inicial de shock séptico y a los que se les había medido gases arteriales y venosos en sangre. No se muestrearán ya que se usará a toda la población en estudio.

Se obtendrán los datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes que ingresaron al área de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza con el diagnóstico inicial de shock séptico y a los que se les había medido la  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  obtenida mediante tomas de muestras de sangre arterial y sangre venosa del catéter venoso central por más de 2 ocasiones en las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Los datos se recabarán a partir de una hoja de recolección de datos y posteriormente se colocarán en una base de datos en Excel, los datos se tabularán tanto en el programa Excel como en SPSS statistics versión 22.

El estudio abarcará a pacientes ingresados desde el 1 de Julio del 2015 hasta el 30 de Junio del 2016, con un tiempo estimado de culminación del mismo de 4 meses aproximadamente.

El servicio de Medicina Crítica del Hospital Luis Vernaza consta de 63 camas distribuidas en 5 sectores: 15 camas sector A, 15 camas sector B, 15 camas sector C, 13 camas sector privado y 5 camas sector de quemados. Se utilizó el gasómetro Cobas b 221 del departamento de laboratorio central de nuestra institución para obtener resultados de gases arteriales y venosos.

#### **4.3.- MUESTRA.**

En nuestro servicio de Medicina Critica existe un gran porcentaje de pacientes que ingresan con diagnóstico de sepsis, pero esto no se encuentra documentado por no existir estudios estadísticos previos. En un periodo de 12 meses se recopilaron un total de 105 pacientes que tuvieron al momento del ingreso el diagnóstico de shock séptico, de los cuales se descartan 52 pacientes por diversos factores entre ellos fallecer en menos de 24 horas posterior a su ingreso a UCI o por no tener gases venosos o arteriales en las primeras 24 horas, lo que nos deja un total de 53 pacientes para la realización de este estudio.

#### **4.4.- VARIABLES.**

Variables	Definición	Dimensión	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativo: Numérico	Años

Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Cualitativo: Dicotómico	Hombre/Mujer
Etiología de sepsis	Se determina el origen del cuadro séptico en base a su localización o sintomatología.	Cualitativo: Nominal	Respiratorio Abdominal Urinario Partes blandas Catéter Sistema nervioso central Cardíaca Otras etiologías Etiología indeterminada
Puntuación SOFA	El Secuencial Organ Failure Assessment (SOFA) es una escala que mide mortalidad por sepsis en UCI, dando un puntaje que se relaciona a un porcentaje de mortalidad, en este estudio, se medirá el primer día de internación.	Cuantitativo: Continuo	Numérico
Falla Respiratoria	Está representada por el Síndrome de Distres respiratorio del adulto (SDRA), que es una insuficiencia respiratoria grave, debido a edema pulmonar no cardiogénico, causado por aumento de la permeabilidad de la barrera alvéolo-capilar y secundario a daño pulmonar agudo. Una $PaO_2/FiO_2$	Cualitativo: Dicotómico	Si / No

	menor de 300 indica falla respiratoria.		
Falla Cardiovascular	Es la persistencia de hipotensión a pesar de la reposición adecuada de fluidos y que requiere apoyo de drogas vasoactivas. Hipotensión es una presión arterial media por debajo de 65mmHg.	Cualitativo: Dicotómico	Si / No
Falla Hepática	Es el deterioro agudo de la función hepática representado por hiperbilirrubinemia.	Cualitativo: Dicotómico	Si / No
Falla Renal	Deterioro abrupto de la función renal con disminución de la tasa de filtración glomerular, la que se mide con la ecuación MDRD, donde un valor menor de 60ml/min/1,73m <sup>2</sup> de superficie corporal total indicaría su compromiso.	Cualitativo: Dicotómico	Si / No
Falla Neurológica	Se determina por el compromiso del nivel de conciencia, medido con la escala de Glasgow.	Cualitativo: Dicotómico	Si / No
Falla Hematológica	Son los trastornos de la coagulación que pueden determinarse mediante la presencia de trombocitopenia (un valor menor a 150000 plaquetas).	Cualitativo: Dicotómico	Si / No
PcvaCO <sub>2</sub> /Cav O <sub>2</sub>	Es la diferencia venosa central-arterial de dióxido de carbono combinada con la diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno un valor mayor a 1.68mmHg/ml es	Cuantitativo: Continuo	Numérico

	un marcador de hipoperfusión global.		
APACHE II	Score que se usa al ingreso a UCI como predictor de mortalidad.	Cuantitativo: Continuo	Numérico
Estancia hospitalaria	Tiempo que un paciente permanece hospitalizado en una UCI.	Cuantitativo: Continuo	Días
Mortalidad a los 28 días	Un tiempo promedio de tiempo en donde se permite discriminar el número de fallecidos.	Cualitativo: Dicotómico	Vive / Muere

#### **4.5.- CRITERIOS DE ANÁLISIS.**

##### **4.5.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Hombres y Mujeres mayores de 18 años y menores de 75 años.
- Diagnóstico inicial de shock séptico.
- Pacientes con más de 24 horas de ingreso a UCI.

##### **4.5.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes fallecidos en las primeras 24 horas de su internación.

**CAPÍTULO V**  
**RESULTADOS**

**5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION EN ESTUDIO**

**5.1.1.- TABLA 1**

<b>Tabla 1: Características de la población de estudio (N=53)</b>				
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Ma</b>	<b>DE</b>
<b>Sexo: Femenino</b>	27	50,9	-	-
<b>Edad</b>	-	-	55	13,92
<b>APACHE II</b>	-	-	25	6,96
<b>SOFA</b>	-	-	11	3,31
<b>Etiología</b>				
Respiratorio	9	17	-	-
Abdominal	26	49,1	-	-
Urinario	12	22,6	-	-
Partes blandas	6	11,3	-	-
<b>Comorbilidades</b>				
Falla Respiratoria	32	60,4	-	-
Falla Cardiovascular	53	100	-	-
Falla Renal	42	79,2	-	-
Falla Neurológica	30	56,6	-	-
Falla hepática	30	56,6	-	-
Falla Hematológica	32	60,4	-	-
<b>Numero de Fallas Orgánicas</b>	-	-	4	1,21
<b>PcvaCO2/CavO2</b>	-	-	2,6	5,29



En la tabla 1 se muestra la demografía de la población estudiada, el estudio incorporó un total de 53 pacientes, de los cuales el 50,9% correspondió a 27 mujeres y el 49.1% a 26 hombres.

La edad mínima de 18 años, una edad máxima de 74 años, una Mediana de 55 años, con una desviación estándar de  $\pm 13.92$  años, hubieron dos Modas de 61 y 63 años.

El Score APACHE II tuvo un valor máximo de 45 puntos y un valor mínimo de 12 puntos, una mediana de 25 puntos y una desviación estándar de  $\pm 6.96$  puntos y una moda de 31 puntos.

El Score SOFA en este estudio tuvo un valor máximo de 18 puntos, un valor mínimo de 5 puntos, una Mediana de 11 puntos con una desviación estándar de  $\pm 3.31$  puntos y una Moda de 11 puntos.

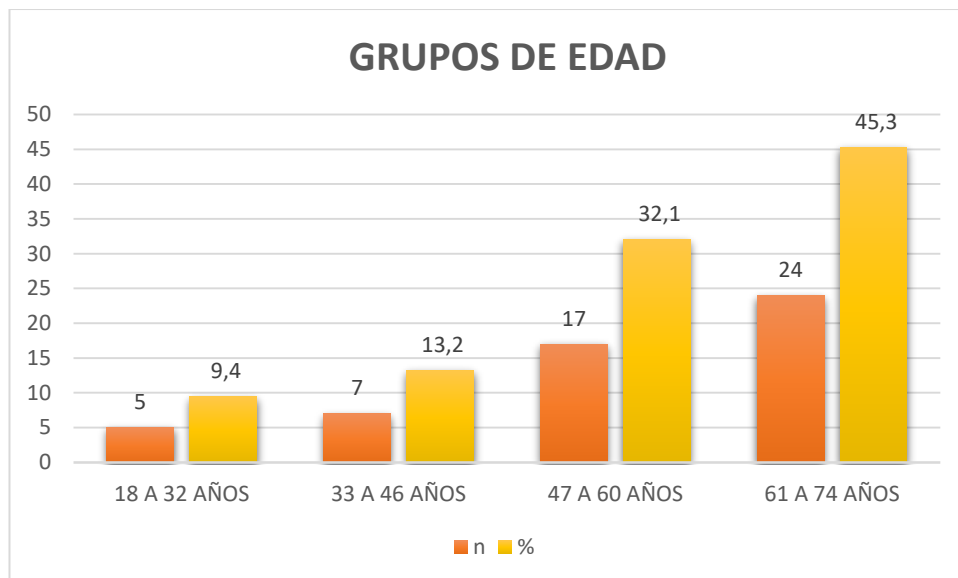
La etiología más común de shock séptico en este estudio fue abdominal con una frecuencia de 26 casos que corresponde al 49.1%, seguido del foco urinario con 12 casos que corresponden al 22.6%, en tercer lugar el foco respiratorio con 9 casos que corresponden al 17% y por último el foco de partes blandas con 6 casos que son el 11.3%.

Entre las comorbilidades, representadas como fallas orgánicas, la falla respiratoria presentó una frecuencia de 32 casos, lo que corresponde al 60.4% de la población estudiada; la falla cardiovascular se presentó en todos los 53 pacientes, es decir en el 100% de la población estudiada; la falla renal presentó una frecuencia de 42 casos que representa el 79.2% de la población estudiada; la falla neurológica presentó una frecuencia de 30 casos que es el 56.6% de la población estudiada; la falla hepática presentó una frecuencia de 30 casos que es el 56.6% de la población estudiada; por último la falla hematológica presentó una frecuencia de 32 casos, lo que corresponde al 60.4% del total de la población.

Al estudiar el número de fallas orgánicas que presenta cada paciente del estudio se obtuvo que existe un número máximo de 6 fallas orgánicas, un mínimo de 2 fallas, una Media de 4.13, una Mediana de 4 con una desviación estándar de  $\pm 1.21$  fallas y una Moda de 5 fallas orgánicas.

La medición del PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> en los 53 pacientes del estudio dio como resultado un valor máximo de 38.2mmHg/, un valor mínimo de 0.5mmHg/ml, una Media de 4.1mmHg/ml y una Mediana de 2.6mmHg/ml, con una desviación estándar de +-5.29mmHg/ml, al ser todos valores diferentes la Moda se atribuye al valor más pequeño en este caso el valor mínimo que es 0.5mmHg/ml. En el Grafico 11 se observan 2 curvas que corresponden al valor más alto y al valor más bajo de las múltiples mediciones hechas en cada uno de los 53 pacientes.

## 5.2.- GRAFICO1: RESULTADOS DE GRUPOS POR EDAD.



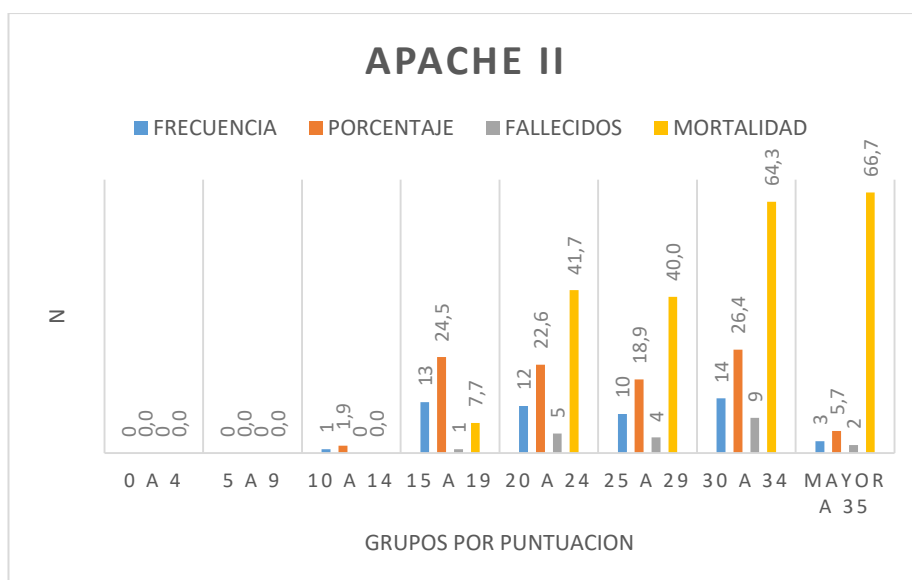
Al organizar los pacientes en grupos de edad, el primer grupo comprendido entre los 18 a 32 años contó con 5 pacientes (9.4%), el segundo grupo de 33 a 46 años fue de 7 pacientes (13.2%), el tercer grupo de 47 a 60 años fue de 17 pacientes (32.1%) y el cuarto grupo de 61 a 74 años correspondió a 24 pacientes (45.3%) (Grafico 1).

## 5.3.- TABLA 2: RESULTADOS DE SCORE APACHE.

APACHE II	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FALLECIDOS	MORTALIDAD
0 a 4	0	0,0	0	0,0
5 a 9	0	0,0	0	0,0
10 a 14	1	1,9	0	0,0
15 a 19	13	24,5	1	7,7

20 a 24	12	22,6	5	41,7
25 a 29	10	18,9	4	40,0
30 a 34	14	26,4	9	64,3
Mayor a 35	3	5,7	2	66,7
TOTAL	53	100,0	21	

#### 5.4.- GRAFICO 2: RESULTADOS DE SCORE SOFA.

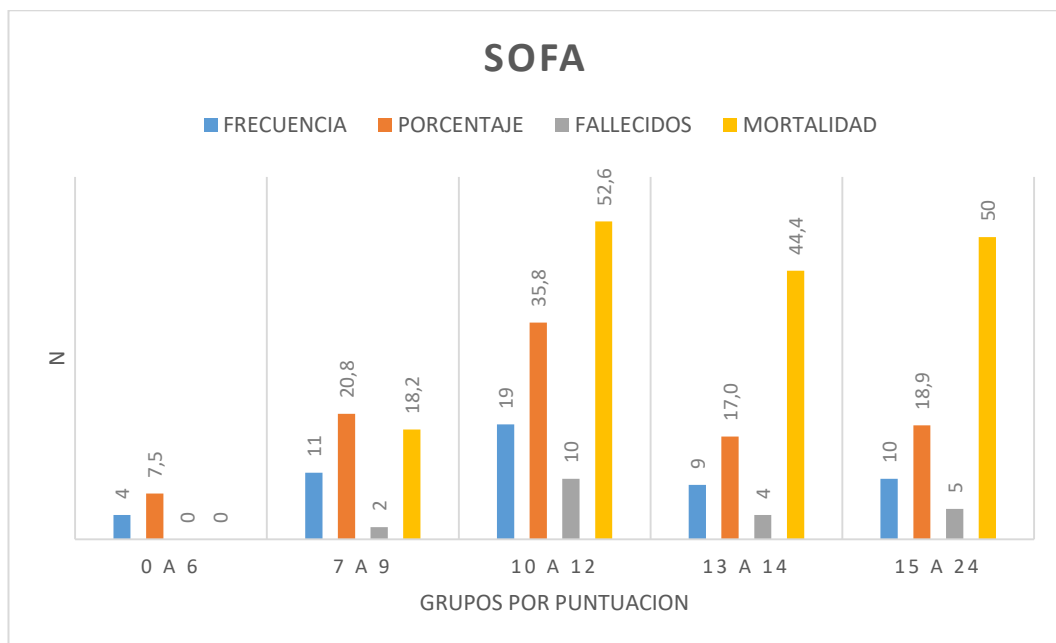


En la Tabla 2 y gráfico 2 al agruparse este Score en grupos según el puntaje, (El primer y segundo grupo de 0 a 4 puntos y de 5 a 9 puntos respectivamente no poseen pacientes) se determina en el tercer grupo de 5 a 9 puntos un caso que corresponde al 1.9% y no presenta fallecidos, el cuarto grupo de 10 a 14 puntos cuenta con 13 casos y corresponde al 24.5% con un fallecido (7.7% mortalidad del grupo), el quinto grupo de 20 a 24 puntos cuenta con 12 casos y corresponde al 22.6% con 5 fallecidos (41.7% de mortalidad del grupo), el sexto grupo de 25 a 29 puntos tiene 10 casos y corresponde al 18.9% con 4 fallecidos (40% de mortalidad del grupo), el séptimo grupo de 30 a 34 puntos posee 14 casos y corresponde al 26.4% con una cifra alta de 9 casos de fallecidos (64.3% de mortalidad en grupo) y en el último grupo de mayores a 35 puntos tiene 3 casos y corresponde al 5.7% de casos cuenta con 2 fallecidos (66.7% mortalidad en grupo).

### 5.5.- TABLA 3: RESULTADOS DE SCORE SOFA.

SOFA	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FALLECIDOS	MORTALIDAD	MORTALIDAD ESPERADA
0 a 6	4	7,5	0	0	Menos 10%
7 a 9	11	20,8	2	18,2	15 a 20%
10 a 12	19	35,8	10	52,6	40 a 50%
13 a 14	9	17,0	4	44,4	50 a 60%
15 a 24	10	18,9	5	50	Mas 80%
TOTAL	53	100,0	21		

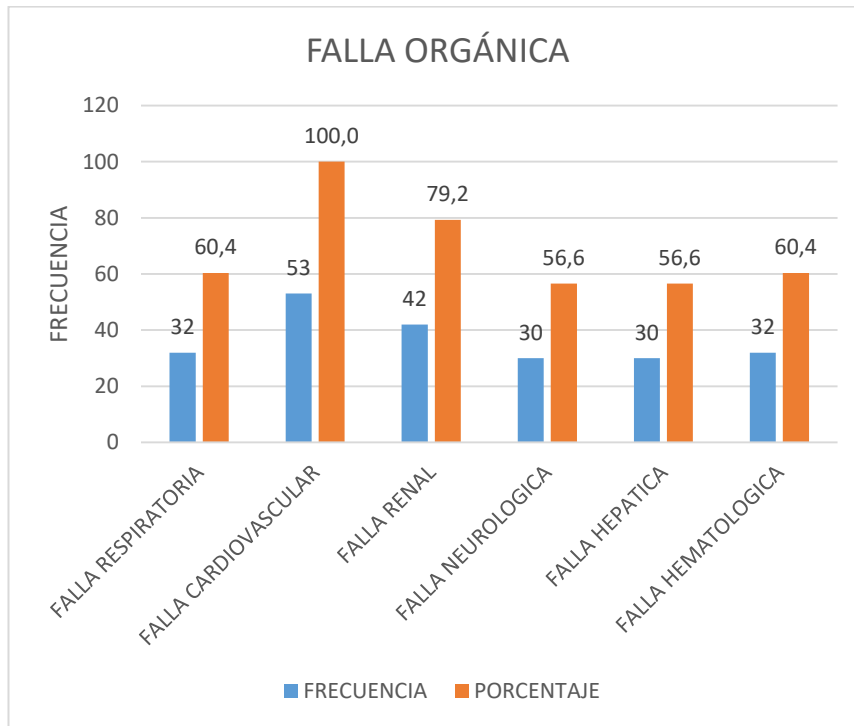
### 5.6.- GRAFICO 3: RESULTADOS DE SCORE SOFA.



En la Tabla 3 y Grafico 3 al agruparse en grupos según el puntaje, este Score presentó en el primer grupo de 0 a 6 puntos 4 pacientes que corresponde al 7.5% del total de casos y no presentó fallecidos, en el segundo grupo de 7 a 9 puntos hubieron 11 pacientes que corresponde al 20.8% y presentó 2 fallecidos (18.2% de mortalidad del grupo), el tercer grupo de 10 a 12 puntos tuvo 19 pacientes que corresponde al 35.8% y presentó 10 fallecidos (52.6% de mortalidad del grupo, siendo esta la más alta), en el cuarto grupo de 13 a 14 puntos contó con 9 pacientes que corresponde al 17% y hubieron 4 fallecidos (44.4% de mortalidad del grupo) y en el quinto grupo de 15 a 24 puntos hubieron 10 pacientes que son el

18.9% del total de la población estudiada y presentó 5 fallecidos (50% de la mortalidad del grupo).

**5.7.- GRAFICO 4: RESULTADOS DE FRECUENCIA DE PACIENTES QUE DESARROLLARON FALLA ORGÁNICA.**



Las distintas fallas orgánicas fueron descritas con su respectiva tabla de frecuencia y porcentaje en la parte superior, en este grafico se resumen dichos resultados (Grafico 4).

**5.8.- OBJETIVO GENERAL.**

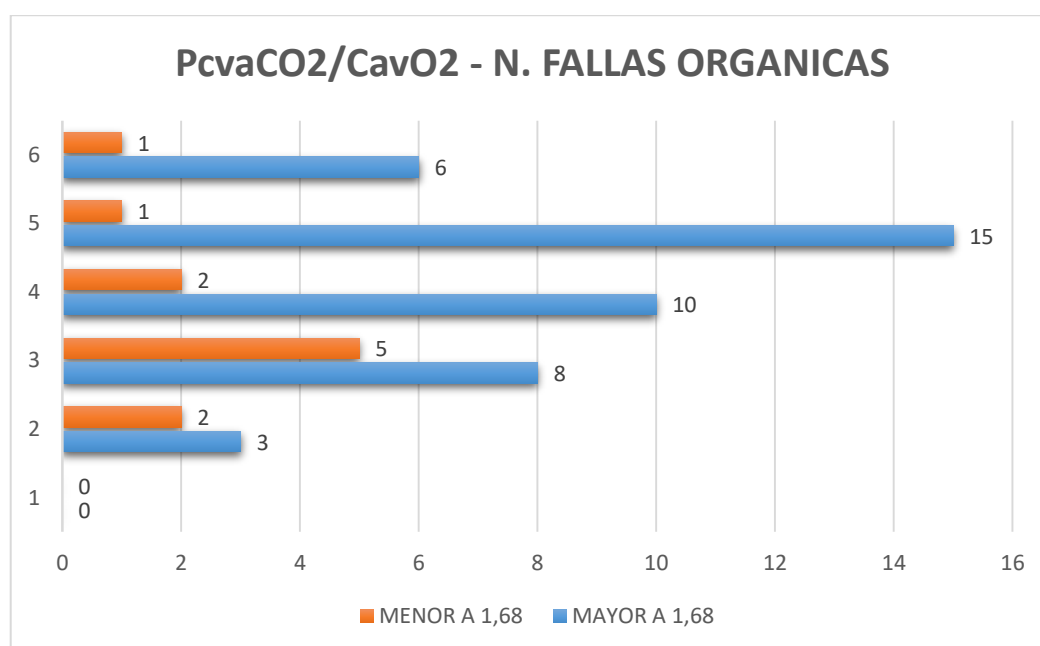
Determinar la utilidad de la medición de la diferencia de dióxido de carbono venoso central-arterial con la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno como parámetro de hipoperfusión en la resucitación temprana del shock séptico.

**5.8.1.- TABLA 4: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> Y EL NUMERO DE FALLAS ORGANICAS.**

n	FALLAS ORGANICAS	MAYOR A 1,68	A MENOR A 1,68	TOTAL
---	------------------	--------------	----------------	-------

1	0	0	0
2	3 (60%)	2 (40%)	5
3	8 (61,5%)	5 (38,5%)	13
4	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12
5	15 (93,8%)	1 (6,3%)	16
6	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7

**5.8.2.- GRAFICO 5: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> Y EL NUMERO DE FALLAS ORGANICAS.**



Al asociar el PcvCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> con el número de fallas orgánicas como se observa en la Tabla 4 y en el Grafico 5, al presentar 5 pacientes 2 órganos comprometidos 3 (60%) presentaron un valor de PcvcaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> mayor a 1.68mmHg/ml y 2 (40%) tuvieron un valor menor a 1.68mmHg/ml, de los 13 pacientes los que tuvieron 3 fallas orgánicas 8 (61.5%) tuvieron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 5 (38.5%) tuvieron un valor menor a 1.68mmHg/ml, de los 12 pacientes que presentaron 4 fallas orgánicas 10 (83.3%) tuvieron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 2 (16.7%) tuvieron un valor menor a 1.68mmHg/ml, de los 16 pacientes que tuvieron comprometidos 5 órganos 15 (93.8%) tuvieron

un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 1 (6.3%) tuvo un valor menor a 1.68mmHg/ml y de los 7 pacientes que presentaron 6 fallas orgánicas 6 (85.7%) tuvieron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 1 (14.3%) tuvo un valor menor a 1.68mmHg/ml.

### 5.8.3.- TABLA 5: OBJETIVO GENERAL.

PcvaCO2/CavO2 alto		Falla orgánica	
n	42	Ma	4
%	79,2	DE	1,21
		r= +0,96	
		p= 0,49	

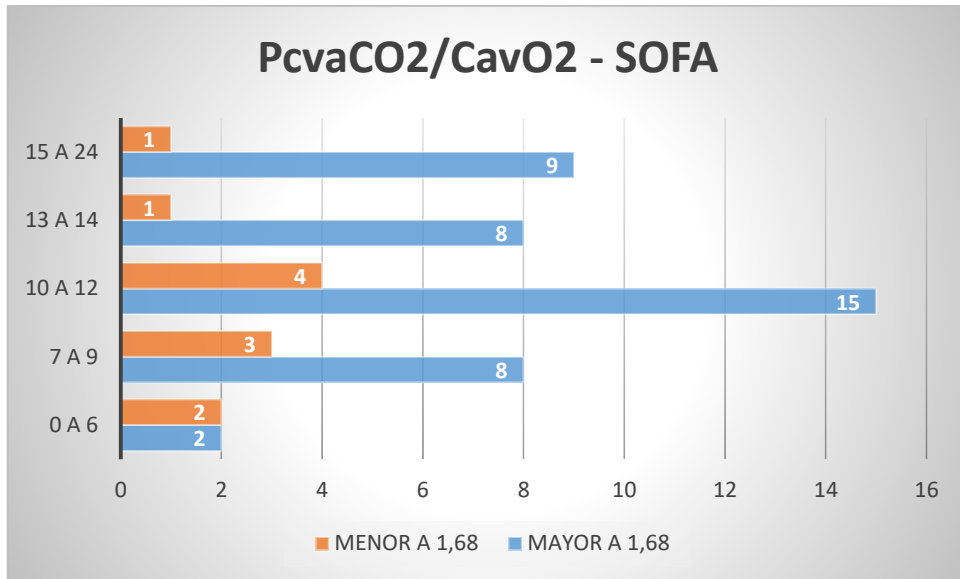
Para esto se midió la prevalencia del PcvaCO2/CavO2 en su corte mayor o igual a 1.68mmHg/ml (PcvaCO2/CavO2 alto), encontrándose un total de 42 pacientes (n=42), que corresponde a un 79.2%; estos presentaron una mediana en el número de fallas orgánicas de 4 con una desviación estándar de +-1.21 fallas; además se realiza un coeficiente de correlación de Spearman al cruzar dos variables continuas como son el PcvaCO2/CavO2 alto con el número de fallas orgánicas y este fue de +0.96, con una p de 0.49.

## 5.9.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

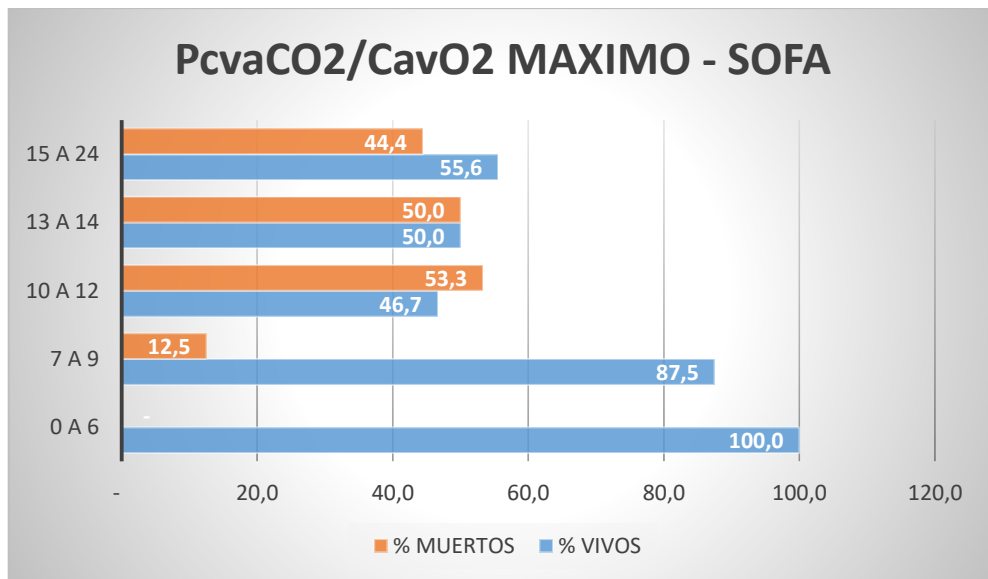
### 5.9.1.- PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO.

Mensurar la PcvaCO2/CavO2 como parámetro de hipoxia tisular global.

#### 5.9.1.1.- GRAFICO 6: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO2/CavO2 Y EL SCORE SOFA.



**5.9.1.2.- GRAFICO 7: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> MÁXIMO Y EL SCORE SOFA.**



Al relacionar el Pvc<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> y el Score SOFA en grupos según el puntaje se observó en el Grafico 6 que en el primer grupo de 0 a 6 puntos de los 4 pacientes 2 presentaron un valor de Pvc<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> mayor a 1.68mmHg/ml y 2 presentaron un valor menor a este, en el segundo grupo de 7 a 9 puntos de los 11 pacientes 8 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 3 presentaron un valor inferior a este, en el tercer grupo de 10 a 12 puntos de los 19 pacientes 15 presentaron un valor mayor



a 1.68mmHg/ml y 4 presentaron un valor menor a este, en el cuarto grupo de 13 a 14 puntos de los 9 pacientes 8 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y solo uno presentó un valor menor a este y en el quinto grupo de 15 a 24 puntos de los 10 pacientes 9 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y tan solo 1 presentó un valor menor a este. Si se toma en cuenta solo el valor de PvcCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> máximo que cada paciente presentó en sus primeras 24 horas y se lo compara con el Score SOFA, en el Grafico 7 se observa que en el primer grupo de 0 a 6 puntos 100% sobrevivió, en el segundo grupo de 7 a 9 puntos solo el 12.5% fallece y el 87.5% sobrevive, en el tercer grupo de 10 a 12 puntos el 53.3% fallece y el 46.7% sobrevive, en el cuarto grupo de 13 a 14 puntos el 50% fallece y el otro 50% sobrevive y en el último grupo de 15 a 24 puntos el 44.4% fallece y el 55.6% sobrevive.

#### 5.9.1.3.- TABLA 6: PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO.

Chi Cuadrado ( $\chi^2$ )
p= 0,46

Este objetivo se midió al cruzar las variables de PvcCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> con el Score SOFA organizado en grupos de puntaje, y posteriormente se usó Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) que dio como resultado una p de 0.46 por ser dos variables categóricas.

#### 5.9.2.- SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO.

Establecer la relación entre la PvcCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> y la sobrevida en el shock séptico.

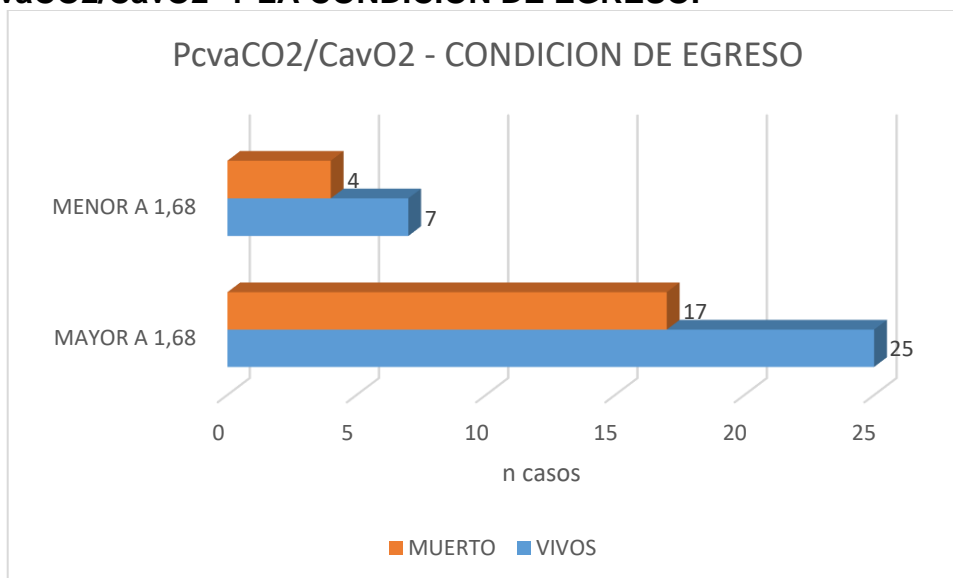
#### 5.9.2.1.- TABLA 7: RESULTADOS DE LA FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE LA CONDICION DE EGRESO DE UCI.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido VIVO	32	60,4	60,4	60,4
MUERTO	21	39,6	39,6	100,0

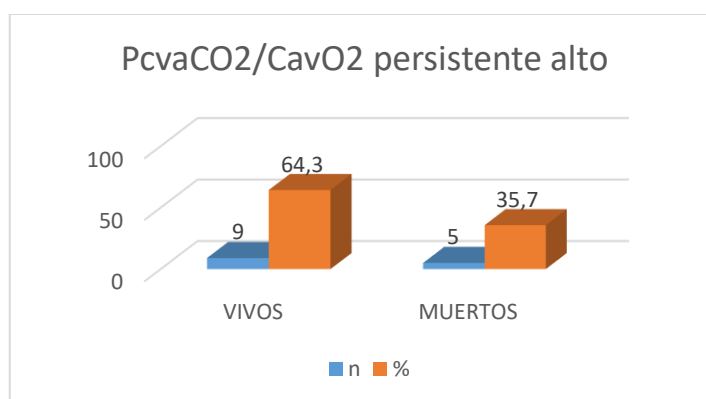
Total	53	100,0	100,0
-------	----	-------	-------

La condición de egreso de UCI en este estudio tuvo una frecuencia para pacientes fallecidos de 21 casos, con un 39.6% del total del estudio, mientras que 32 pacientes sobrevivieron a este cuadro y representa el 60.4%.

**5.9.2.2.- GRAFICO 8: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> Y LA CONDICION DE EGRESO.**

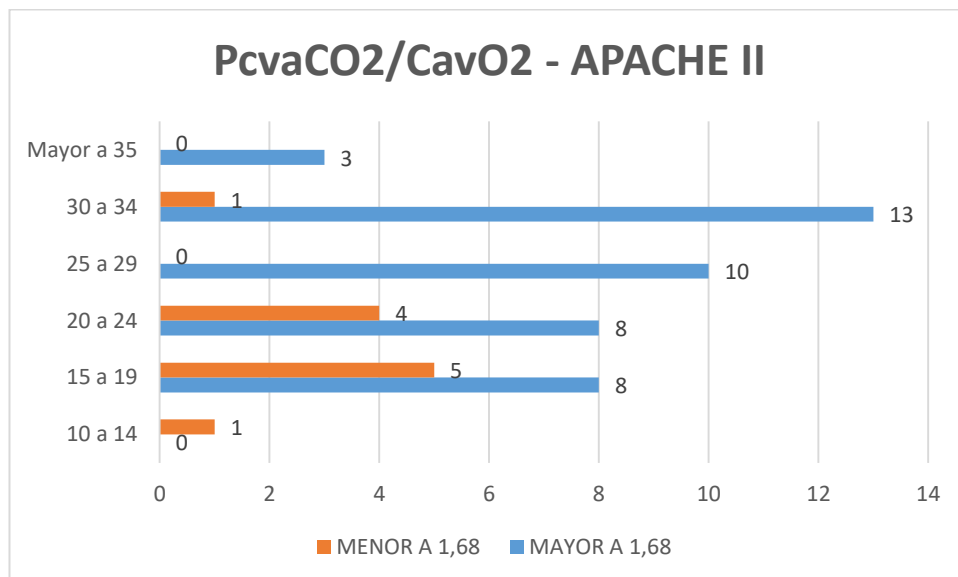


**5.9.2.3.- GRAFICO 9: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> PERSISTENTE ALTO Y LA CONDICION DE EGRESO.**

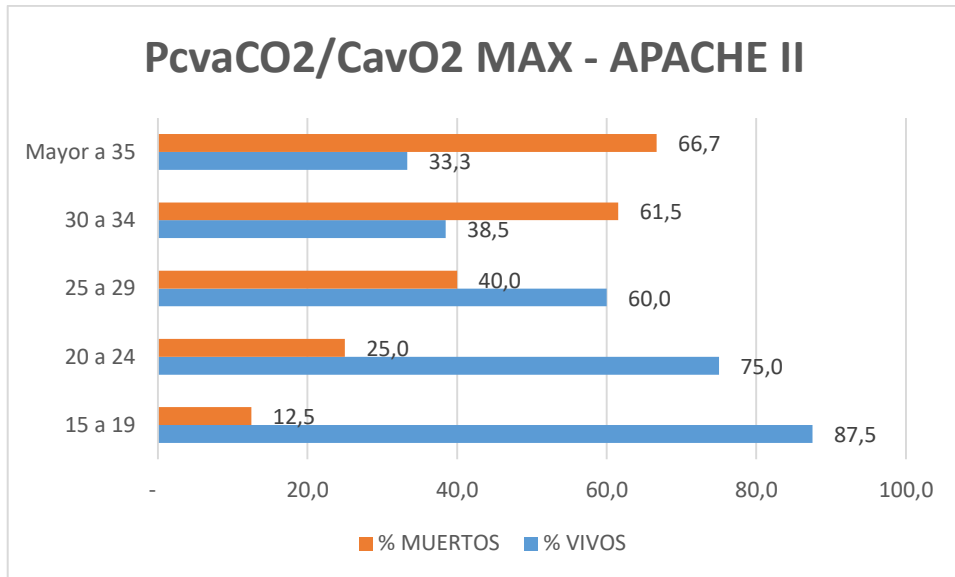


Al relacionar el P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> con la condición de egreso de UCI (Grafico 8) se observó el mayor número de casos en aquellos pacientes con un valor mayor a 1.68mmHg/ml tanto en los sobrevivientes con 24 casos como en los fallecidos con 17 casos al ser comparados con los pacientes que presentaron un valor menor a 1.68mmHg/ml donde los sobrevivientes presentaron 4 casos y los fallecidos 7 casos; si se toman solo los valores más altos recogidos de cada paciente (P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> máximo) la distribución es igual con un 64.3% (n=9) para los sobrevivientes y un 35.7% (n=5) para los fallecidos (Grafico 9).

**5.9.2.4.- GRAFICO 10: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> Y EL SCORE APACHE II.**



**5.9.2.5.- GRAFICO 11: RESULTADOS DE LA RELACION DEL P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> MÁXIMO Y EL SCORE APACHE II.**



Al relacionar el PvcaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> y el Score APACHEII en grupos según el puntaje se observó en el Grafico 10 que en el tercer grupo de 10 a 14 puntos el único paciente presentó un valor de PvcaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> menor a 1.68mmHg/ml, en el cuarto grupo de 15 a 19 puntos de los 13 pacientes 8 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 5 presentaron un valor inferior a este, en el quinto grupo de 20 a 24 puntos de los 12 pacientes 8 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y 4 presentaron un valor menor a este, en el sexto grupo de 25 a 29 puntos los 10 pacientes presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml, en el séptimo grupo de 30 a 34 puntos de los 14 pacientes 13 presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml y tan solo 1 presentó un valor menor a este y en el último grupo mayor a 35 puntos los 3 pacientes que lo conforman presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml. Si se toma en cuenta solo el valor de PvcaCO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> máximo que cada paciente presentó en sus primeras 24 horas y se lo compara con el Score APACHE II, en el Grafico 11 se observa que en el cuarto grupo de 15 a 19 puntos solo el 12.5% fallece y el 87.5% sobrevive, a medida que se asciende en los grupos esto se invierte, así en el quinto grupo de 20 a 24 puntos solo el 25% fallece y el 75% sobrevive, en el sexto grupo de 25 a 29 puntos el 40% fallece y el 60% sobrevive, en el séptimo grupo de 30 a 34 puntos el 61.5% fallece y solo el 38.5% sobrevive y en el último grupo mayor a 35 puntos el 66.7% fallece y solo el 33.3% sobrevive.

### 5.9.2.6.- TABLA 8: SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO.

Odds Ratio – Tabla 2x2	
17	25
4	7
17 X7/25X4	
OR= 1,19	
Chi Cuadrado ( $x^2$ )	
p= 0,80	

Para este objetivo se cruzaron las variables P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> con la condición de egreso de UCI, la P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> se tomó el valor de corte que es 1.68mmHg/ml y así se obtuvieron cuatro valores, se realiza una tabla de 2 por 2 y se obtiene un Odds Ratio de 1.19, además, mediante el Chi Cuadrado ( $x^2$ ) se obtiene una p de 0.80.

### 5.9.3.- TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO.

Determinar la relación de la medición de P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> en fases tempranas del shock séptico con los días de estancia en UCI.

#### 5.9.3.1.- TABLA 9: RESULTADOS DE DIAS DE ESTANCIA EN UCI.

N	Válido	53
	Perdidos	0
Media		13,51
Mediana		12,00
Moda		9 <sup>a</sup>
Mínimo		1
Máximo		56

Los días de estancia en UCI tuvieron un máximo de 56 días, un mínimo de 1 día, una Media de 13.51 días, una Mediana de 12 días, 6 pacientes permanecieron 9 días y corresponde a la Moda más pequeña.

**5.9.3.2.- TABLA 10: RESULTADOS DE LA RELACION DEL PcvACO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> Y LOS DIAS DE ESTANCIA EN UCI.**

PcvACO <sub>2</sub> /CavO <sub>2</sub> Max - DIAS DE ESTANCIA UCI		
	MAYOR A 1,68	MENOR A 1,68
MEDIA	6,41	5,02
MEDIANA	12	9
MODA	12	6
MAXIMO	56	21
MINIMO	1	1

Al relacionar el PcvACO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> máximo que cada paciente presentó durante las primeras 24 horas de ingreso con los días de estancia en UCI se observó en la Tabla 9 que aquellos con un valor mayor a 1.68mmHg/ml tuvieron una estancia máxima de 56 días, una estancia mínima de 1 día, Media de 6.41 días, una Mediana de 12 días y una Moda de 12 días, en comparación con aquellos pacientes que presentaron un valor menor a 1.68mmHg/ml donde hubo una estancia máxima de 21 días, una estancia mínima de 1 día, una Media de 5.02 días, una Mediana de 9 días y una Moda de 6 días.

**5.9.3.3.- TABLA 11: TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO.**

r= +0,11
p= 0,42

Al cruzar las variables PcvACO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> usando su valor de corte de 1.68mmHg/ml con la variable de días de estancia en UCI, si se aplica el coeficiente de correlación de Spearman a estas dos variables continuas, el resultado es r= +0.11 y esto da una p de 0.42.

#### 5.9.4.- CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO.

Determinar la relación entre la P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> y la presencia de comorbilidades.

##### 5.9.4.1.- TABLA 12: CUARTO OBJETIVO ESPECÍFICO.

	OR	p
Falla Renal	2,85	0,15
Falla Hepática	4,8	0,02
Falla Respiratoria	2,16	0,25
Falla Neurológica	0,69	0,59
Falla Hematológica	2,16	0,25
Falla Cardiovascular	-	-

Para determinar este objetivo se cruzó la variable P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> usando su valor de corte de 1.68mmHg/ml con cada falla orgánica y en cada una se midió tanto Odds Ratio usando la tabla de dos por dos como Chi Cuadrado dando una p específica a cada cruce de variables, y queda de la siguiente manera: en Falla Renal OR de 2.85 y  $\chi^2$  con p de 0.15; en Falla Hepática OR de 4.8 y  $\chi^2$  con p de 0.02; en Falla Respiratoria OR de 2.16 y  $\chi^2$  con p de 0.25; en Falla Neurológica OR de 0.69 y  $\chi^2$  con p de 0.59; en Falla Hematológica OR de 2.16 y  $\chi^2$  con p de 0.25; en la Falla Cardiovascular no hubo variables que se crucen en la tabla de dos por dos y por lo tanto no se pudieron realizar las ecuaciones.

#### 5.10.- ANALISIS POST HOCK.

##### 5.10.1.- TABLA 13: RELACION DE P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> Y LACTATO COMO VARIABLES CONTINUAS.

r= +0,727
p= 0,0001

Se realiza una correlación de Spearman entre las variables continuas P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> y lactato, y se obtuvo una correlación positiva muy próxima a 1 de r de +0.727, y esto a su vez da una p de 0.0001.

**5.10.2.- TABLA 14: RELACION DE P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> Y LACTATO COMO VARIABLES DICOTÓMICAS.**

P <sub>cva</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>av</sub> O <sub>2</sub>	Lactato	
	Más de 2,0	Menos de 2,0
Más de 1,68	39	3
Menos de 1,68	5	6

x = 0,0001
OR= 16,6

Al relacionar P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> y lactato como variables dicotómicas se crea una tabla de dos por dos que permite obtener un Odds ratio de 15.6 y mediante Chi Cuadrado que da una p de 0.0001.

**5.10.3.- TABLA 15: RELACIÓN DE LACTATO Y LA CONDICIÓN DE EGRESO DE UCI.**

	Muertos	Vivos
Lact Mas 2,0	10	26
Lact Men 2,0	3	6

x = 0,67
OR= 1,38

Se hace una relación entre las variables lactato y condición de egreso de UCI y mediante una tabla de dos por dos se obtiene un Odds Ratio de 1.38 y al utilizar Chi Cuadrado se obtiene un p de 0.67

**5.10.4.- TABLA 16: RELACION DE P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> Y LACTATO ORGANIZADO EN GRUPOS.**

Grupo	Lactato	P <sub>cva</sub> CO <sub>2</sub> /C <sub>av</sub> O <sub>2</sub>	n	%	Fallecidos
-------	---------	--	---	---	------------



1	Alto	Alto	39	73,6	16
2	Alto	Bajo	5	9,4	2
3	Bajo	Alto	3	5,7	1
4	Bajo	Bajo	6	11,3	2

x = 0,98

Con las variables de lactato y P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> se crearon cuatro subgrupos dependiendo si tienen o no un lactato mayor a 2.0mmol/L y un P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> mayor a 1.68mmHg/ml distribuidos de la siguiente forma: el primer grupo fueron aquellos pacientes con lactato alto y P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> alto con un total de 39 casos (que corresponde al 73.6%) de los cuales fallecen 16 pacientes, el segundo grupo está formado por pacientes con lactato alto y P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> bajo con 5 casos (que corresponde al 9.4%) de los cuales fallecen 2 pacientes, el tercer grupo está formado por pacientes con lactato bajo y P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> alto con solo 3 casos (que corresponde al 5.7%) y fallece 1 paciente, y el cuarto grupo formado por pacientes con lactato bajo y P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/CavO<sub>2</sub> bajo con un total de 6 casos (que corresponde al 11.3%) de los cuales fallecen 2 pacientes; al usar estadística inferencial entre los fallecidos de los grupos, mediante Chi Cuadrado se obtiene una p de 0.98.

## VI

### DISCUSIÓN, CONCLUSIONES, RECOMENDACIONES Y BIBLIOGRAFÍA

#### 6.1.- DISCUSIÓN.

En este estudio se estudiaron un total de 53 pacientes críticamente enfermos con diagnóstico de Shock séptico, definido según el estudio SEPSIS-3.

En lo que respecta al sexo no hubo diferencias significativas entre el número de hombres y mujeres (49% versus 51%), y aunque ciertos estudios refieren un mayor número de casos en hombres, existe bibliografía que indica que no hay diferencias entre hombres y mujeres.<sup>6, 20</sup>

La población estudiada estuvo comprendida entre los 18 y 74 años que fueron parte de los criterios de inclusión, con una Mediana de 55 años y una desviación estándar de +-13.92 años, pero que al organizar los pacientes por grupos etarios observamos que la gran mayoría se encuentra entre los 61 y 74 años (45.3%).

La etiología más común en este estudio fue abdominal en el 49% de los individuos, seguido del foco urinario con un 22.6%, el foco respiratorio con el 17% y partes blandas con el 11.3%, en nuestro servicio existen otras causas de shock séptico, pero fueron excluidas por distintas situaciones al no cumplir los requerimientos de este estudio, a pesar de eso, se describieron las etiologías más comunes de la comunidad<sup>16</sup> que es el origen de la mayoría de los pacientes, y aunque el foco respiratorio no fue el más común presentó una frecuencia importante<sup>18</sup>, superado por el foco urinario probablemente debido al gran número de pacientes añosos que estuvieron en el estudio.<sup>17</sup>

Con respecto a los objetivos de este estudio, el objetivo general que busca determinar la utilidad de la medición de la diferencia de dióxido de carbono venoso central-arterial con la diferencia arteriovenosa del contenido de oxígeno como parámetro de hipoperfusión en la resucitación temprana del shock séptico, esto se realizó en tres partes, primero se determinó la prevalencia del  $PcvaCO_2/CavO_2$  alto que fue de 42 pacientes y corresponde al 79.2%, segundo, el número de fallas orgánicas tuvo una mediana de 4 y una desviación estándar de  $\pm 1.21$  fallas, y tercero, se utilizó la variable del número de fallas orgánicas y  $PcvaCO_2/CavO_2$  alto para determinar hipoperfusión tisular global, al cruzar estas dos variables se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman y da un valor de  $r = +0.96$ , es decir, que al estar muy próximo a 1 indica que tiene una muy buena correlación y el aumento del  $PcvaCO_2/CavO_2$  es directamente proporcional al número de fallas orgánicas, esta ecuación también da una  $p$  de 0.49 que no es significativa, probablemente afectada por el tamaño de la muestra.

A continuación se estudiaron los objetivos específicos, siendo el primero el de mensurar la  $PcvaCO_2/CavO_2$  como parámetro de hipoxia tisular global, para esto se usaron las variables de  $PcvaCO_2/CavO_2$  y Score SOFA. El Score SOFA que mide disfunción orgánica y en base a su severidad da una mortalidad estimada, tuvo una Mediana de 11 puntos con una desviación estándar de  $\pm 3.31$  puntos y al organizar en grupos por puntuación se observó que a mayor puntaje hubo mayor mortalidad, cuando se asoció al valor del  $PcvaCO_2/CavO_2$ , a medida que se asciende en los grupos por puntaje el número de pacientes que tenían un valor mayor a 1.68mmHg/ml también aumentaba y al mismo tiempo la mortalidad aumentó, al cruzar solo los valores más altos de  $PcvaCO_2/CavO_2$  que presentó cada paciente con este Score se evidenció que la mayoría de pacientes que fallecieron fueron aquellos que mantuvieron valores altos de  $PcvaCO_2/CavO_2$  y que al ser medido junto a este Score se refleja la severidad de la hipoperfusión tisular global que experimentaron estos individuos que finalmente tuvieron como desenlace la muerte,

aparentemente esta información indicaría la utilidad del  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  como marcador de hipoperfusión tisular global, pero al utilizar estadística inferencial, como Chi Cuadrado se observó una  $p$  no significativa de 0.46, por lo que no se puede determinar la utilidad de este parámetro, y probablemente necesite ser comparado con otro marcador de hipoperfusión como el lactato.

El segundo objetivo específico es el de establecer la relación entre la  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y la sobrevivencia en el shock séptico, para esto se usaron las variables  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y la condición de egreso de UCI. En este estudio la mayoría de los pacientes sobreviven (60.4% versus 39.6%) a pesar de la información recolectada que indica que se trata de un grupo de alto riesgo de fallecer, probablemente debido al tratamiento recibido de manera adecuada y oportuna; si se compara la condición de egreso de UCI con el  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  se determina que no hubo diferencias significativas entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos, y al considerar solo el valor máximo de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  de cada paciente que fue mayor a 1.68mmHg/ml, el 64.3% sobrevivió y el 35.7% falleció, y al usar estadística inferencial, se realiza una tabla de dos por dos con las variables de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y la condición de egreso de UCI y se obtiene un Odds ratio de 1.19, y mediante Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) se obtiene una  $p$  no significativa de 0.80, por lo tanto, por los datos recolectados se concluye que valores altos de este parámetro no pueden asociarse a mayor mortalidad. Sin embargo, el Score APACHE II que es otra variable predictiva de este estudio tuvo una Mediana de 25 puntos y una desviación estándar de  $\pm 6.96$  puntos, al organizarse en grupos por puntuación a medida que la puntuación era más alta la mortalidad aumentó como era de esperarse y al cruzarse con el  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y determinando como valor de corte 1.68mmHg/ml descrito en la literatura<sup>70</sup> se observó que mientras más alto era el puntaje por APACHE II mayor era el número de pacientes que tenían un  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  mayor a 1.68mmHg/ml que indica hipoperfusión tisular global y en el caso de este Score mortalidad; al utilizar en este cruce de

variables estadística inferencial como Chi Cuadrado se obtiene una p de 0.029 que es significativa.

El tercer objetivo específico es el de determinar la relación de la medición de  $PcvaCO_2/CavO_2$  en fases tempranas del shock séptico con los días de estancia en UCI, este objetivo se estudió al asociar las variables de  $PcvaCO_2/CavO_2$  con los días de estancia en UCI. La estancia en UCI tuvo una Media de 13.51 días, similar a los reportes internacionales.<sup>5</sup> Se observó una mayor estancia en aquellos pacientes que presentaron un valor mayor a 1.68mmHg/ml con una estancia máxima de 56 días, una Media de 6.41 días y una Mediana de 12 días en comparación con aquellos que presentaron un valor menor a 1.68mmHg/ml que tuvieron una estancia máxima de 12 días, una Media de 5.02 días y una Mediana de 9 días, demostrando que valores altos de este parámetro se asocian a mayor estancia en UCI. Mediante estadística inferencial al cruzar estas dos variables se obtiene por medio del coeficiente de correlación de Spearman una r de +0.11 que indica que no existe una buena correlación entre estas dos variables y una p de 0.42 que no es significativa.

El cuarto objetivo específico de este estudio es determinar la relación entre la  $PcvaCO_2/CavO_2$  y la presencia de comorbilidades, para eso se utilizaron las variables de  $PcvaCO_2/CavO_2$  y cada una de las fallas orgánicas aquí descritas: renal, hepática, respiratoria, cardiovascular, neurológica y hematológica, estas también son utilizadas en la medición del Score SOFA, la falla cardiovascular fue documentada en todos los casos por ser parte de las condiciones de ingresar en este estudio la descompensación hemodinámica, después está la falla renal con un 79.2%, siendo la población anciana la mayor parte de este estudio y este el aparato afecto con mayor frecuencia, la siguiente falla orgánica es la hematológica con un 60.4% y aunque existen otras causas de trombocitopenia se consideró un valor mucho menor al rango normal para considerar esta disfunción por sepsis (menor a 150000 plaquetas), un tercer órgano afecto

es el respiratorio que al igual que el hematológico tuvo una frecuencia del 60.4%, la falla neurológica utilizó la escala de coma de Glasgow para su medición, que a pesar de ser un criterio del nuevo Score qSOFA se encontró afectado solo en el 56.6% de los casos y por último la falla hepática también se presentó solo en el 56.6% de los pacientes. El número de fallas orgánicas tuvo una mediana de 4 con una desviación estándar de  $\pm 1.21$  fallas, al asociar esta variable con el  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  se observó que en cada grupo de pacientes que presentó el mismo número de fallas orgánicas hubieron mayor número de casos con  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  mayor a 1.68mmHg/ml y este número ascendía a medida que aumentaba el número de órganos comprometidos, es decir, mientras más datos clínicos de hipoperfusión existían representado por el mayor número de órganos disfuncionales mayor era el número de pacientes con  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  alto. Al usar estadística inferencial en cada una de las fallas orgánicas al ser cruzadas con el  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  alto se obtienen mediante la tabla de dos por dos los Odds Ratio y mediante Chi Cuadrado una  $p$ , de todas las fallas estudiadas solo la falla hepática tuvo una  $p$  significativa de 0.02 y a su vez el Odds ratio más alto de 4.8, es decir no se puede asociar un valor alto de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  al desarrollo de falla renal, respiratoria, hematológica o hematológica, pero sí al desarrollo de falla hepática, no se pudo determinar la falla cardiovascular al encontrarse todos los pacientes del estudio en esta falla.

Como último punto de los resultados se incluyó un análisis Post-Hock, debido a que fue necesario comparar  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  con otro parámetro de hipoperfusión global ya documentado y aceptado por la comunidad científica, es por eso que se incluyó el lactato más alto medido en las primeras 24 horas, utilizándolo como Gold Standard, la literatura indica que un valor mayor o igual a 2.0mmol/l es considerado como parámetro de hipoperfusión; este análisis se realizó en tres partes. Primero se hizo una correlación de Spearman entre  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  y el lactato, al ser dos variables continuas y el resultado fue una  $r$  de + 0.727, esta es una

correlación positiva y una p significativa de 0.0001. Segundo, se comparó nuevamente  $PcvaCO_2/CavO_2$  con el lactato pero ahora como variables dicotómicas y se obtuvo un Odds Ratio de 15.6, sumamente alto y un Chi Cuadrado que dio una p nuevamente significativa de 0.0001. Estos dos primeros puntos indican que  $PcvaCO_2/CavO_2$  si es un parámetro de hipoperfusión global al compararse directamente con el Gold Standard de hipoperfusión y no con el Score SOFA, en donde el resultado no fue positivo. Tercero, se cruzó la variable de lactato con la condición de egreso de UCI, se obtuvo un Odds ratio de 1.38 y un Chi Cuadrado con una p de 0.67 no significativa; llama la atención que tanto  $PcvaCO_2/CavO_2$  como lactato al ser comparados con los días de estancia en UCI mediante estadística inferencial los datos no son significativos, lo que indicaría que probablemente sea el efecto del tamaño de la población. Cuarto, nuevamente se cruzan las variables  $PcvaCO_2/CavO_2$  y lactato y se crean cuatro grupos donde se combinan valores altos o bajos de las variables, siendo el grupo más importante el que incluye un valor alto de lactato y un valor alto de  $PcvaCO_2/CavO_2$  con un total de 39 casos que corresponde al 73.6% de la población en estudio y de los cuales fallecen 16 personas; y como quinta parte, se realiza Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) a los pacientes fallecidos de estos grupos para determinar si aquellos datos son significativos, con una p de 0.98 no significativa.

## **6.2.- CONCLUSIONES.**

En este estudio se realizaron mediciones de  $PcvaCO_2/CavO_2$  en pacientes críticamente enfermos sin contar con parámetros hemodinámicos semi-invasivos o invasivos, ya que esta es la realidad de muchas unidades de cuidados intensivos de nuestro país.

Las conclusiones en base a la información recogida son:

- $PcvaCO_2/CavO_2$  es un útil parámetro de hipoperfusión tisular global.
- Valores altos de  $PcvaCO_2/CavO_2$  en este estudio no demostraron asociarse a mayor mortalidad.
- Un  $PcvaCO_2/CavO_2$  alto no se asocia a mayor estancia en UCI.

- Con respecto a las comorbilidades, un  $PcvaCO_2/CavO_2$  alto se asocia a mayor posibilidad de desarrollar falla hepática, el resto de comorbilidades no reportaron datos significativos.

### **6.3.- LIMITACIONES.**

Este estudio tuvo un número limitado de casos, que al momento de realizar estadística inferencial demostró que la muestra fue insuficiente para la mayoría de mediciones, además, al ser retrospectivo los datos recolectados pierden fiabilidad en cuanto a las acciones terapéuticas realizadas.

### **6.4.- RECOMENDACIONES.**

- Deberá profundizarse sobre el estudio de este parámetro, esto es algo que se puede realizar en instituciones de salud del Ecuador, pudiendo ser este estudio referencia para futuros trabajos de investigación.
- En base a la experiencia de este estudio se recomienda la realización de un trabajo prospectivo y con un universo mayor de casos, que incluya el impacto de una o varias acciones terapéuticas en los resultados obtenidos.
- Se puede asociar  $PcvaCO_2/CavO_2$  a otros parámetros de hipoperfusión global para optimizar el monitoreo multimodal del shock séptico.
- Se debe enfatizar aún más el manejo inicial de pacientes con Shock séptico para evitar futuras comorbilidades.

### **6.5.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. Martin G, Mannino D, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-54.
2. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, Pettila V, Parviainen I, Alakokko TI, et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33(3):435-43.
3. Sands K, Bates D, Lanken P, Graman P, Hibberd P, Kahn K, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers.



Academical Medical center Consortium Sepsis Project Working Group. JAMA 1997; 278:234-40.

4. Majuran M, Clancy M. Determination of the size of the different sepsis categories presenting to a UK teaching hospital emergency department. *Emerg Med J* 2008; 25(1):11-14.
5. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(12):793-813.
6. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1244-50.
7. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-10.
8. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28(2):108-21.
9. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis occurrence in acutely ill patients investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344-53.
10. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M et al; Brazilian sepsis epidemiological study. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care* 2004; 8(4):R251-60.
11. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernandez G, Andersen M, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidados Intensivos. Primer estudio nacional multicentrico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 620-30.
12. Mayr F, Yende S, Angus, D. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014; 5(1):4-11.

13. Huang C, Tsai Y, Tsai P, Yu C, Ko W. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Surgical Intensive Care Units in Northern Taiwan. *Medicine* 2015; 94(47):e2136.
14. Barochia A, Cui X, Vitberg D, Suffredini A, O'Grady N, Banks S. Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38(2):668–678.
15. Storgaard M, Hallas J, Gahrn-Hansen B, Pedersen S, Pedersen C, Lassen A. Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scand J Infect Dis* 2013; 45(8):577–83.
16. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital Ward. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1284-89.
17. Girard T, Ely E. Bacteremia and sepsis in older adults. *Clin Geriatr Med* 2007; 23(3):633-47.
18. Barnato A, Alexander S, Linde-Zwirble W, Angus D. Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(3):279-84.
19. Dombrovskiy V, Martin A, Sunderram J, Paz H. Occurrence and outcomes of sepsis: influence of race. *Crit Care Med* 2007; 35(3):763-68.
20. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med* 2007; 35(11):2538-46.
21. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in University Hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006; 47(3):385-97.
22. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35(2):410-15.
23. Ospina G, Umaña M, Bermudez W, Bautista D, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to

arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015; 41:796-805.

24. Sogayar A, Machado F, Rea-Neto A, Dornas A, Grion C, Lobo S, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics* 2008; 26(5):425-35.

25. 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.

Imagen de relación de Sepsis y SIRS anteponiéndose: Bone et al.

26. Bone R, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-874.

27. Geroulanos S, Douka E. Historical perspective of the word “sepsis” *Intensive Care Med*. 2006; 32:2077.

28. Budelmann G, Hugo Schottmüller. El problema de la sepsis. *Internista (Berl)* 1969; 10:92-101.

29. Martin G. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2012; 10(6):701–706.

30. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Critical Care*. 2014; 18(6):609.

31. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: Implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014; 5(1):80–97.

32. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, Sevransky J, Sprung C, Douglas I, Jaeschke R, et al; Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb; 41(2):580-637.

33. Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J clin Immunol* 1999; 19:203-14.
34. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate Immunity. *N Engl J Med* 2000; 343(5):338-44.
35. Opal SM. Immunologic alterations and the pathogenesis of the organ failure in ICU. *Semin Resp Crit Care Med* 2011; 32:569-80.
36. Kono H, Rock K. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:279-89.
37. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage – secreted factor cachectin. *Nature* 1985; 316:522-4.
38. Cohen J. the immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420:885-91.
39. Van Der Poll T, Opal SM. Host—pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:32-43.
40. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003; 348:138-50.
41. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:222-31.
42. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit care* 2005; 9(4):S13-S19.
43. Fink M. Cytophatic Hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 110:87-95.
44. Spronk PE, Kanoore-Edul VS, Ince C. Microcirculatory and mitochondrial distress síndrome (MMDS): a new look at sepsis. In: Pinsky M, Payen D. *Functional Hemodynamic monitoring*. Springer 2005; 47-67.
45. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008; 26:711-5.

46. Rivers EP, Coba V, and Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr opin Anaesthesiol* 2008; 21:128-40.
  47. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012; 78:1-8.
  48. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996; 24:1125-8.
  49. Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38(2 suppl):S35-42.
  50. Moore FA, et al. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40:501-12.
  51. Leaphart CL, Tepas JJ. 3rd, The gut is a motor of organ system dysfunction. *Surgery* 2007; 141:563-9.
  52. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr opin Crit care* 2003; 9:127-32.
  53. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
  54. McConnell KW, Coopersmith CM. Organ failure avoidance and mitigation strategies in surgery. *Surg Clin North Am* 2012; 18:23-8.
- Gráfico de dependencia fisiológica y lineal de  $vo_2/do_2$
55. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hipoxia. *Crit Care Med* 1991; 19:619-26.
  56. Robin ED. Special report: dysoxia. Abnormal tissue oxygen utilization. *Arch Internal Med* 1977; 137:905-10.
  57. Kreuzer F, Cain SM. Regulation of the peripheral vasculature and tissue oxygenation in health and disease. *Crit Care Clin* 1985; 1:453-70.
  58. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13:223-9.
  59. Cain SM. Supply dependency of oxygen uptake in ARDS: myth or reality? *Am J Med Sci* 1984; 288:119-24.

60. Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1964; 206:313-6.
61. Schoemaker WC. Goal-oriented hemodynamic therapy. *N Engl J Med* 1996; 334:799-800.
62. Cecconi M, et al. Clinical review: Goal-directed therapy – What is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2012; 17:209.
63. Schoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-86.
64. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Critical Care*. 2013; 17(6):R294.
65. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 34:1368-77.
66. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrandiz A, García X, et al. Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the cardiological Intensive care and CPR working group of the spanish society of intensive care and coronary units. *Med Intensiva* 2014; 38(3):154-169.
67. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavía A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med Intensiva* 2012; 36:45-55.
68. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37(9):2642-7.
69. Romero C, Hernandez G. Actualización del bundle de reanimación inicial y monitorización integral de la perfusión tisular en la sepsis severa. *Rev Med Chile* 2013; 141:1173-81.

70. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Annals Intensive Care* 2016; 6:10.
71. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbón 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; 19:126.
72. Du W, Long Y, Wang X-T, Liu D-W. The use of the ratio between the veno-arterial carbon dioxide difference and the arterial-venous oxygen difference to guide resuscitation in cardiac surgery patients with hyperlactatemia and normal central venous oxygen saturation. *Chinese Medical Journal* 2015; 128(10):1306-13.