

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR.**  
**FACULTAD DE MEDICINA.**  
**ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA.**

COMBINACIÓN DE LA SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y EL GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE PCO<sub>2</sub> COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD Y GRAVEDAD EN PACIENTES ADULTOS CON CHOQUE SÉPTICO, INGRESADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO, DESDE NOVIEMBRE 2018 HASTA NOVIEMBRE 2019.

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO EN: ESPECIALISTA  
EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA.**

MD. NELSON ADRIAN MORAN PUERTA.  
MD. HEINERT ENMANUEL GONZABAY CAMPOS.

**Director:** Dr. Jorge Eduardo Hurtado Tapia.  
**Directora metodológica:** Dra. Mercedes Amparo Herrera.  
QUITO DM. OCTUBRE 2019.

Universidad Católica del Ecuador (2019)  
Reservado Todos los derechos de Reproducción

## **DEDICATORIA:**

A Dios, por su amor y guía.

A nuestros padres Heinert Gonzabay Pérez y Nelson Moran Zambrano por confiar en nosotros, quienes, sin escatimar esfuerzos algunos, supieron sacrificarse para darnos una formación de excelencia en cada área de nuestra vida

A nuestras madres Wilma Campos Chávez y Mirian Puerta Reyna por su cariño, amor y dedicación.

A nuestros abuelos, porque hoy en día ven desde el cielo la cosecha de lo que sembraron en nosotros

A nuestros Hermanos por ser mis amigos y compañeros de toda nuestra vida.

A mi Elizabeth Moya, mi amor que nunca me abandono en este camino.

A mis amigos por ser fortaleza y alegría en mí.

Heinert Enmanuel Gonzabay Campos

Nelson Adrian Morán Puerta

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco a nuestro director de tesis, Dr. Jorge Eduardo Hurtado, por su valiosa guía y constante apoyo.

A nuestra directora metodológica, Dra. Mercedes Amparo Herrera, por su paciencia y soporte durante el desarrollo de nuestra investigación.

A nuestra tercera lectora, Dra. Vanessa Ramírez por demostrar su calidad humana con nosotros.

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, prestigiosa institución que nos abrió las puertas para nuestra formación académica.

Al Hospital “Carlos Andrade Marín”, por permitirnos realizar nuestro proyecto de investigación en esta honorable institución.

Heinert Enmanuel Gonzabay Campos.

Nelson Adrián Morán Puerta.

## ÍNDICE GENERAL

<i>índice general</i> .....	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>VII</b>
<b>CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>CAPITULO II – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>4</b>
<b>2. SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 DEFINICIONES</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2. EPIDEMIOLOGIA</b> .....	<b>5</b>
2.2.1 Incidencia, prevalencia y mortalidad: .....	5
2.2.2: Factores demográficos, comorbilidades y fuentes de infección.....	6
<b>2.3: FISIOPATOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
2.3.1. Rol del Patógeno: .....	7
2.3.2. Respuesta inmunológica de la Sepsis:.....	8
<b>2.5: FALLO ORGÁNICO:</b> .....	<b>9</b>
2.5.1: Disfunción micro-vascular. ....	10
2.5.2: Disfunción Cardiovascular y teorías del Choque:.....	13
<b>2.6: MACRO-HEMODINAMIA</b> .....	<b>13</b>
<b>2.7. PERFUSIÓN TISULAR Y MONITOREO</b> .....	<b>16</b>
2.7.1 Visión global de la perfusión tisular. ....	16

<b>2.8. LACTATO.....</b>	<b>17</b>
<b>2.9: SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y MIXTA. ....</b>	<b>19</b>
<b>2.10: GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE CO2. ....</b>	<b>22</b>
<b>2.11: COMBINACIÓN SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y DELTA DE CO2.....</b>	<b>24</b>
<b><i>CAPITULO III – MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN.....</i></b>	<b>25</b>
<b>3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>3.2: Objetivo General.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3: Objetivos Específicos.....</b>	<b>26</b>
<b>3.4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>27</b>
3.4.1: Hipótesis del Estudio (H1). ....	27
3.4.2: Hipótesis nula (H0). ....	27
<b>3.5: DISEÑO DEL ESTUDIO: .....</b>	<b>27</b>
<b>3.5.1.....</b>	<b>28</b>
<b>UNIVERSO Y MUESTRA.....</b>	<b>28</b>
3.5.2: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN. ....	29
3.5.3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: .....	30
3.5.4: PROCESO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN: .....	33
3.5.5: ANÁLISIS DE DATOS: .....	35
<b>3.6: ASPECTOS BIOÉTICOS: .....</b>	<b>36</b>
<b>3.7: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS. ....</b>	<b>36</b>
<b><i>CAPITULO IV – RESULTADOS.....</i></b>	<b>38</b>
<b>6.1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- DEMOGRÁFICAS. ....</b>	<b>38</b>
<b>6.2: PARÁMETROS MACRO HEMODINÁMICOS Y MICRO VASCULARES</b>	
<b>BASALES. ....</b>	<b>40</b>

<b>6.3: PARÁMETROS MACRO-HEMODINÁMICOS Y MICRO DINÁMICOS EN RELACIÓN A MORTALIDAD.....</b>	<b>40</b>
<b>6.4: ANÁLISIS GRUPOS CONJUNTOS DE SATURACIÓN VENOSA CENTRAL CON GRADIENTE DE PCO<sub>2</sub> .....</b>	<b>42</b>
<b>6.5: ANÁLISIS ENTRE LACTATO (PATRÓN DE ORO) Y GRUPO 4 CON MORTALIDAD. ....</b>	<b>47</b>
<b>6.6: ANÁLISIS DE PROGRESIÓN DE FALLOS ORGÁNICOS Y SOPORTES EN RELACIÓN A LA COMBINACIÓN DE SATURACIÓN VENOSA CENTRAL CON GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE PCO<sub>2</sub> Y LACTATO (PATRÓN DE ORO). ....</b>	<b>48</b>
<b><i>CAPITULO V – DISCUSIÓN .....</i></b>	<b>50</b>
<b><i>CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</i></b>	<b>60</b>
<b>6.1 CONCLUSIONES .....</b>	<b>60</b>
<b>6.2 RECOMENDACIONES:.....</b>	<b>61</b>
<b><i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</i></b>	<b>61</b>
<b><i>Apéndices.....</i></b>	<b>91</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Operacionalización de Variables.....</i>	30
Tabla 2. <i>Grupos de pacientes analizados .....</i>	36
Tabla 3. <i>Diagrama de Gantt CRONOGRAMA.....</i>	37
Tabla 4. <i>Características Clínico-demográficos.....</i>	39
Tabla 5. <i>Valores macro-hemodinámico y de micro-perfusión en relación Basales .....</i>	40
Tabla 6. <i>Parámetros Macro hemodinámicos y Micro dinámicos en relación a mortalidad.....</i>	42

Tabla 7. <i>Comparación de características basales DE SUBGRUPOS 1 y 4.</i> .....	45
Tabla 8. <i>Análisis bivariado de grupos 1 y 4 luego de la reanimación.</i> .....	46
Tabla 9. <i>Análisis bivariado de subgrupos 2 y 4 luego de 6 horas de reanimación</i> .....	47
Tabla 10. <i>Lactato versus combinación venosa central &gt;70% y Gradiente de CO<sub>2</sub> &gt; 6 y mortalidad</i> .....	48
Tabla 11. <i>Progresión de Fallos orgánicos y soportes en relación a la COMBINACIÓN VENOSA central con el gradiente venoso-arterial de pCO<sub>2</sub> Y Lactato.</i> .....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Secuencia de Eventos de la infección.</i> .....	8
Figura 2. <i>Reconocimiento de Patógeno: Interacción entre los patrones asociados a patógeno y patrones de reconocimiento.</i> .....	8
Figura 3. <i>Deficiencia en la entrega de oxígeno, secundario a flujo heterogéneo.</i> .....	11
Figura 4. <i>Mecanismos de disfunción micro-circulatoria.</i> .....	11
Figura 5. <i>Coherencia entre macro-hemodinámica y micro-hemodinámica:</i> .....	17
Figura 6. <i>Proceso de selección de los participantes.</i> .....	28
Figura 7. <i>Mortalidad en Terapia Intensiva por Subgrupos.</i> .....	43
Figura 8. <i>Mortalidad a los 28 días según subgrupos.</i> .....	43
Figura 9. <i>Kaplan Mayer de supervivencia a los 28 días Grupos 1 y 4.</i> .....	44

## RESUMEN

**Introducción:** Choque séptico, es una condición letal con muchos factores patogénicos y la interpretación basado únicamente en el lactato puede llevar a conclusiones

incompletas, por aquello obtener alternativas de evaluación es una meta. **Objetivo:**

Conocer la confiabilidad de la combinación de saturación venosa central conjuntamente y el gradiente venoso-arterial de PCO<sub>2</sub> como marcador de mortalidad y gravedad. **Métodos:**

Diseño es prospectivo, longitudinal, descriptivo que incluyó pacientes con choque séptico con el cumplimiento del protocolo sepsis del área de cuidados intensivos. **Resultados:** Se

analizaron, 123 pacientes con mortalidad general 37.4% en cuidados intensivos y 48% a los 28 días. SOFA ingreso: 11 y 10 puntos a las 48 horas. Posterior la fase de resucitación, los dividimos en 4 grupos: 1. ScvO<sub>2</sub> <70%  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub>  $\geq$ 6 mm Hg, 2. ScvO<sub>2</sub>  $\geq$ 70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub>  $\geq$ 6 mm Hg, 3. ScvO<sub>2</sub> <70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub> <6mm Hg, 4. ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg.

Destacaron en el análisis, el grupo 1 y el grupo 4 con una mortalidad a los 28 días 63.1% y 42.4% respectivamente con *valor p*: 0.05. Entre el grupo 4 y la población general no existió diferencia en mortalidad (*valor p*: 0.18). En cuanto al fallo orgánico, los individuos que cumplieron la meta (SvcO<sub>2</sub> >70%/  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> < 6 mm Hg) comparado con quienes no lo hicieron presentaron una media de escala SOFA a las 48 horas de: 8.85 +/- 4.65 y 10.78 +/-4.93 respectivamente con *valor p*: 0.028. En el análisis de grupos se observó, en el grupo 1 una media de 11.68 +/- 5.3 y grupo 4: 8.85 +/- 4.65 con *valor p*: 0.03.

**Conclusión:** La combinación de Saturación central y el gradiente venoso-arterial pCO<sub>2</sub> no es un predictor confiable de mortalidad. Pero, puede determinar la progresión de fallos orgánicos a las 48 horas. **Palabras claves:** Choque séptico (DeCs), Saturación venosa central, Gradiente venoso-arterial de pCO<sub>2</sub>, Mortalidad (DeCs) y Fallo Orgánico

## ABSTRAC:

**Introduction:** Septic shock is a lethal condition with many pathogenic factors and interpretation based solely on lactate can lead to incomplete conclusions, so obtaining evaluation alternatives is a goal. **Objective:** To know the reliability of the combination of central venous saturation together with venous-arterial gradient of PCO<sub>2</sub> as a marker of mortality and severity. **Methods:** Design is prospective, longitudinal, descriptive that included patients with septic shock with compliance with the sepsis protocol of the intensive care area. **Outcomes:** 123 patients with general mortality 37.4% in intensive care and 48% at 28 days were analyzed. SOFA admission: 11 and 10 points at 48 hours. After the resuscitation phase, we divided them into 4 groups: 1. ScvO<sub>2</sub> <70%  $\Delta$  -pCO<sub>2</sub>  $\geq$ 6 mm Hg, 2. ScvO<sub>2</sub>  $\geq$ 70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub>  $\geq$ 6 mm Hg, 3. ScvO<sub>2</sub> <70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub> <6mm Hg, 4. ScvO<sub>2</sub>  $\geq$  70%  $\Delta$  pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg. In the analysis, group 1 and group 4 stood out with a 28-day mortality 63.1% and 42.4% respectively with p-value: 0.05 Between group 4 and the general population there was no difference in mortality (p value: 0.18). Regarding the organic failure, the individuals who met the goal (SvcO<sub>2</sub>> 70% /  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg) versus who did not present an average SOFA scale at 48 hours of: 8.85 +/- 4.65 and 10.78 +/- 4.93 respectively with *p value: 0.028*. In the group analysis it was observed, in group 1, an average of 11.68 +/- 5.3 and group 4: 8.85 +/- 4.65 with *p-value: 0.03*. **Conclusion:** The combination of central saturation with CO<sub>2</sub> partial preasure gradient is not a reliable predictor of mortality. But you can determine the progression of organic failures at 48 hours. **KEY WORDS:** Shock, Septic [MeSH Terms], Mortality[MeSH Terms], Central venous to arterial Carbon Dioxide Partial Pressure difference, Central Venous O<sub>2</sub> saturation, Organ Dysfunction

## CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.

### 1. INTRODUCCIÓN

Sepsis, se define como una respuesta desregulada del huésped a la infección, lo cual se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10% y su tasa de mortalidad llega a ser 40% cuando el diagnóstico es choque (Singer et al., 2016).

En Latinoamérica y Ecuador, la incidencia en promedio es 57 por cada 1000 pacientes-año, su mortalidad se presenta entre 26-57%. Es causa de ingreso en el 33% a cuidado intensivo y ocupa 66% de ocupación de camas (Dognac L et al., 2007; Ramos et al., 2018; Salazar Coba, Guerrero Toapanta, & Del Pozo, 2018; Silva et al., 2004).

En costos, se sugiere estimaciones globales de 31.5 millones de sepsis y 19.4 millones de casos de sepsis grave con potencialmente 5.3 millones de muertes anuales (Fleischmann et al., 2016). Fue la sexta causa de hospitalización en los Estados Unidos con 836 000 (4.2%) y la más costosa causa de hospitalización en el 2009 con casi 15 400 millones de dólares (Elixhauser, Friedman, & Stranges, 2011).

Por estos motivos citados disminuir la mortalidad en sepsis se ha convertido en una meta. En 2001, Rivers desarrolló una propuesta llamada *“La resucitación guiada por objetivos en el tratamiento de la sepsis severa y choque”* demostró inicialmente la reducción de la mortalidad del 16%, lo cual fue base de la primera campaña de sobreviviendo a la sepsis (Dellinger et al., 2004; E. Rivers et al., 2001). Sin embargo, nuevos ensayos clínicos como ARISE, PROMISE y PROCESS no se corroboró cambio en la mortalidad con la terapia guiada por objetivos (Bailey et al., 2014; Huang, 2013; Mouncey et al., 2015a; Osborn, 2017; Quinlan, 2014).

A pesar de la investigación, el tratamiento del choque séptico sigue siendo un desafío debido a la dificultad en el entendimiento de la perfusión (Cecconi et al., 2014). Entonces, se puede decir que perseguir solo objetivos macro-dinámicos como: tensión arterial, presión venosa central e índice cardiaco tiene poca fiabilidad y seguridad dado a que se han asociado a sobre reanimación sumando mayor injuria orgánica provocando mayor morbi-mortalidad (Claure-Del Granado & Mehta, 2016; Dünser, Takala, Brunauer, & Bakker, 2013; Hernández & Teboul, 2016; Mahajan et al., 2015).

Hay un creciente interés por la medición de parámetros de perfusión tisular como: ácido láctico, saturación venosa central, gradiente venoso-arterial de presión de dióxido de carbono que han sido utilizados como marcadores de reanimación y se ha demostrado que su alteración se asocia a mortalidad (Cecconi et al., 2014; Hasanin, Mukhtar, & Nassar, 2017; Glenn; Hernandez, Bruhn, Castro, & Regueira, 2012; Kiyatkin & Bakker, 2017; Rhodes et al., 2017).

La Guía de Supervivencia a Sepsis 2016, recomienda al ácido láctico como el marcador estándar, sin embargo su grado de recomendación es 2C (Rhodes et al., 2017), ya que existen determinantes fisiopatológicas como la hiperadrenérgica y disfunción hepática persistente que son determinantes no dependientes de flujo que entorpece el monitoreo del mismo y la predicción de la mortalidad en los pacientes con choque séptico (Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, 2013; Simpson, Gaines, Hussein, & Badgett, 2016; Tapia et al., 2015). Además, cabe mencionar que la disponibilidad de medir lactato sérico en algunas unidades de nuestro país no está disponible por lo que buscar opciones de marcadores es imperativo.

El gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> ( $\Delta$ -pCO<sub>2</sub>) ha sido relacionado como un marcador que provee información dependiente de flujo adecuado en macrovascular (Gasto Cardíaco) como micro vascular (metabolismo anaerobio), sus variaciones ocurre más rápido que la cinética del lactato (Diaztagle Fernández, Rodríguez Murcia, & Sprockel Díaz, 2017; Mekontso-Dessap et al., 2002; Ospina-Tascón, Hernández, & Cecconi, 2016; Ospina-Tascón et al., 2015; G Ospina-Tascon et al., 2013; Gustavo Ospina-Tascon et al., 2010; Vallée et al., 2008). Ha sido estudiado como predictor de mortalidad observándose que niveles sobre 6 mmHg aumenta la probabilidad de muerte y su uso en conjunto con la saturación venosa central parece ser que tiene una relación aún más fuerte (Bakker et al., 1992; Diaztagle Fernández et al., 2017; Du et al., 2013; G Ospina-Tascon et al., 2013; Van Beest et al., 2013).

En Bejín, utilizaron la combinación de la saturación venosa y el gradiente venoso-arterial de CO<sub>2</sub> como parámetro de reanimación en pacientes con choque séptico, el cual encontró como dato más relevante que los pacientes con saturación venosa central  $\geq 70\%$  y gradiente venoso-arterial de PCO<sub>2</sub> era  $< 6$  mm Hg la mortalidad fue tan solo del 16% y el aclaramiento de lactato fue mayor (Du et al., 2013).

Con esta perspectiva de lo que representa esta patología a nivel mundial y local, nos planteamos realizar este trabajo de investigación de tipo observacional, con el objetivo de conocer si los marcadores de perfusión tisular alternos como Saturación venosa central y Gradiente venoso-arterial de CO<sub>2</sub> al ser combinados pueden ser una alternativa confiable como predictor de mortalidad y gravedad en pacientes con choque séptico en nuestra población.

## CAPITULO II – REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2. SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO

#### 2.1 DEFINICIÓN.

European Society of Intensive Care Medicine & the Society of Critical Care, desarrolló nuevas definiciones con el objetivo de predecir en forma temprana la necesidad de intervenciones y la identificación de riesgo de muerte (Singer et al., 2016). Aquel grupo, discutió las limitaciones de las definiciones previas incluían excesivo enfoque a la respuesta inflamatoria, perdiendo la perspectiva biológica y la heterogeneidad clínica, descartando incluso 1 de cada 8 pacientes sépticos (Iskander et al., 2013; Kaukonen, Bailey, Pilcher, Cooper, & Bellomo, 2015; Kwan, Hubank, Rashid, Klein, & Peters, 2013).

Seymour (2016), realizó una revisión en donde discriminó la mortalidad en **cuidados intensivos** con SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), LODS (Logistic Organ Dysfunction System) y SIRS (Signos de Respuesta Inflamatoria) y observó AUROC 0.75, 0.76 y 0.64 respectivamente; para pacientes en **hospitalización** los resultados de discriminación de mortalidad fueron: SOFA: AUROC 0.79 y SIRS: AUROC 0.76 (Seymour et al., 2016). En conclusión de **Sepsis-3, definió:**

*“Sepsis: como disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.”*

*“Disfunción orgánica como un cambio agudo de score SOFA de 2 o más puntos respecto al basal, relacionados a una infección”*

Para Choque, Shankar-Hari (2016), lideró el proceso que condujo a la búsqueda de variables fácilmente identificable y que predijera el mal desenlace (Shankar-Hari et al., 2016). Las variables más importantes fueron hipotensión, necesidad de vasopresor y lactato elevado. Entonces **Choque lo definieron:**

*“Choque séptico: Sepsis, más terapia vasopresora para mantener tensión arterial media mayor 65 mm Hg y lactato > 2 mmol/L luego de una adecuada reanimación con fluidos”*

## **2.2. EPIDEMIOLOGIA**

### **2.2.1 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD:**

En Estados Unidos, se ha observado una incidencia para sepsis severa entre 148-300 casos por cada 100000 personas, de ellos el 50% requieren cuidados intensivos y entre el año 1979-2000 existe un incremento en 13.7% provocando 44 muertes por cada 100000 personas (Angus et al., 2001; Fleischmann et al., 2016; Martin, Mannino, Eaton, & Moss, 2003).

En Europa, es causa de admisión hospitalaria en un 15%, de los cuales el 30% ingresan a cuidados intensivos y su mortalidad llega a ser entre 35-47% a los 30 días (Brun-Buisson, Meshaka, Pinton, & Vallet, 2004; Esteban et al., 2007; Harrison, Welch, & Eddleston, 2006; van Gestel, Bakker, Veraart, & van Hout, 2004).

En Latino américa, es causa de ingreso a cuidados intensivos en 30% y puede a llegar a presentar un índice de ocupación de camas del 66%, su mortalidad para sepsis oscila entre 27-47% y choque séptico entre 42-52%(Carrillo Esper, Carrillo Córdova, & Carrillo Córdova, 2009; Dougnac L et al., 2007; Silva et al., 2004).

Ecuador, ha reportado como ingreso a cuidados intensivos de choque séptico 30% y puede llegar ha desarrollarse hasta en el 64% durante su estadía con una mortalidad 42% a los 28 días y 47% a los 90 días (Ramos et al., 2018; Salazar Coba et al., 2018).

### **2.2.2: FACTORES DEMOGRÁFICOS, COMORBILIDADES Y FUENTES DE INFECCIÓN.**

**Género y Edad:** La media de edad es 65 años, afecta mayoritariamente a los hombres con una relación aproximada de 2:1 (Brun-Buisson et al., 2004; Martin et al., 2003). La edad media de los supervivientes es de 61 años y los individuos mayores a los 65 años tiene un riesgo de letalidad mayor (Barnato, Alexander, Linde-Zwirble, & Angus, 2008; Martin et al., 2003).

**Comorbilidades:** Son elementos acompañantes de desarrollo de sepsis. Ser un individuo **diabético**, implica presentar una predisposición mayor a desarrollar infecciones respiratorias bajas y del tracto urinario (Muller et al., 2005). Esta patología llega a copar la población de sepsis hasta un 22% pero sin demostrar que sea una condición con mayor mortalidad (Stegenga et al., 2010). La **Obesidad**, incrementa el riesgo de sepsis a un 26% (Wang, Griffin, Judd, Shapiro, & Safford, 2013; Yaegashi, Jean, Zuriqat, Noack, & Homel, 2005). **La malignidad**, provoca una incidencia hasta de 16 casos por cada 1000 con una mortalidad de 37.8% (Danai, Moss, Mannino, & Martin, 2006; Williams et al., 2004). Para las personas con **infección de HIV**, presentar sepsis significa tener un marcador independiente de mortalidad asociado, con un impacto en la mortalidad de 42%. (Coquet et al., 2010; Greenberg, Lennox, & Martin, 2012; Japiassú et al., 2010).

La fuentes de infección más comunes son: pulmón entre 30-64%, abdominal entre 20-47%, Urinario entre 7-14%, sangre hasta 15% y tejidos blandos hasta 8% (Angus et al., 2001; Brun-Buisson et al., 2004; Carrillo Esper et al., 2009; Dougnac L et al., 2007; Storgaard et al., 2013; Vincent et al., 2009).

## 2.3: FISIOPATOLOGÍA.

En fisiopatología, la clave es el desajuste o llamado “mismatch” de la respuesta inmune producto entre la interacción del huésped y el patógeno que puede presentarse con predominio de la respuesta pro-inflamatoria (SIRS), mixta (MARS) o anti-inflamatoria (CARS) (Cinel & Opal, 2009). Los eventos son vastos, pero pueden dividirse en:

- **Relacionados al huésped**
- **Relacionados micro-organismos.**

### 2.3.1. ROL DEL PATÓGENO:

Todo inicia con la llegada del germen a un tejido estéril por medio de los **mecanismos de adherencia** (Campisi, Brau, & Glaichenhaus, 2008). Luego, se involucran los **mecanismos de invasión**, las armas son el sistema de secreción proteínica I, II, III y IV que son sistemas de transporte y la balsa lipídica que permite ligarse a la membrana celular. En el momento que se adhiere el patógeno se dispara los mecanismos de defensa lo que da a lugar a que el patógeno advierta sus **mecanismos de evasión** (Nduka & Parrillo, 2009). Posteriormente, se conforma el “**Quorum**” que es la comunidad bacteriana donde comparten sistema de señalización y el resultado coordinado de ello evita la detección prematura o la expresión agresiva en el momento de la invasión (Taga & Bassler, 2003).

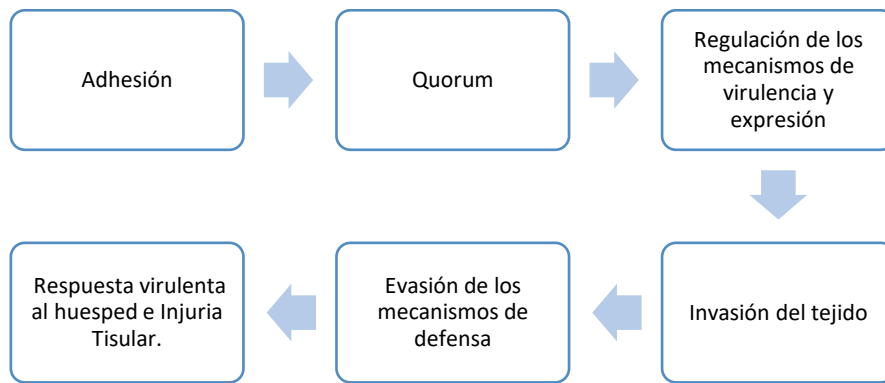
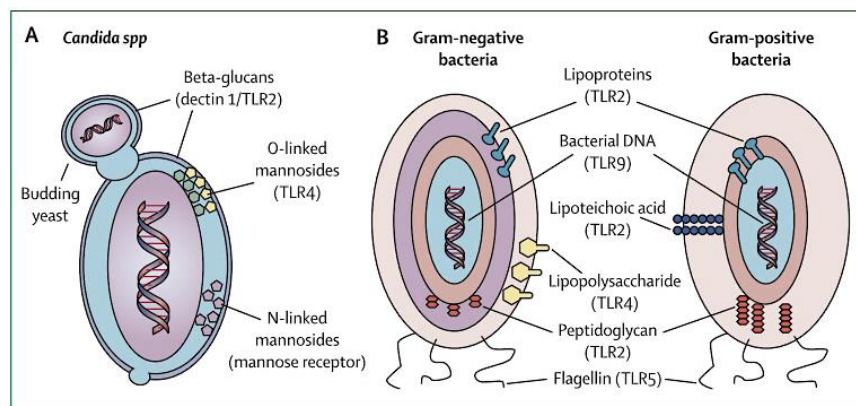


Figura 1. Secuencia de Eventos de la infección.  
Tomado de: Nduka, O. O., & Parrillo, J. E. (2009). P. 681

### 2.3.2. RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE LA SEPSIS:

La respuesta de defensa inicia con el **reconocimiento** por medio de los patrones moleculares no compartidos con las células del huésped que son denominados: **PAMPs** (Patrones moleculares asociados a patógeno), **MAMPs** (Patrones moleculares asociado microorganismos), **DAMPs** (Patrones moleculares asociados a Daño). Mientras que, las células inmunes expresan receptores de reconocimiento (**PRRs**) que se dividen en 4 familias los receptores Toll (TLRs), las proteínas de repetición ricas en leucina de dominio de oligomerización de nucleótidos (NOD-LRR), las caspasas citoplasmáticas, helicasas y los receptores de lecitina tipo C expresadas en células dendríticas y mieloides (van der Poll & Opal, 2008).



**FIGURA 2. RECONOCIMIENTO DE PATÓGENO: INTERACCIÓN ENTRE LOS PATRONES ASOCIADOS A PATÓGENO Y PATRONES DE RECONOCIMIENTO.**  
**TOMADO DE: VAN DER POLL, T., & OPAL, S. M. (2008). P.36.**

Después, de la fase de reconocimiento, se produce la activación de las **cascadas de señalización** que depende de 4 proteínas: (1): La proteína 88 de respuesta primaria de diferenciación mieloide (MyD88) y 3 proteínas que no son MyD88. Estos factores de señalización son pieza clave para la activación de los **factores de transcripción** como el **factor nuclear- $K\beta$  (NF $\kappa$ B)** entre otros sistemas enzimáticos como: **las caspasas, fosfatidilinositol- 3 Quiasa y RhoATPasa** (Cinel & Opal, 2009). Estos factores están envueltos en la modulación de la respuesta inflamatoria y cumplen papeles importantes como la conformación del **inflamoma NALP3** que es plataforma para secreción de citoquinas pro-inflamatorias como IL1- $\beta$  e IL-18 (Fischer, Jänicke, & Schulze-Osthoff, 2003).

**Liberación de los mediadores Pro y Anti-inflamatorios:** Una vez efectuada síntesis de los mediadores, llega la sobreexpresión de los mediadores que en cantidades importantes son graves y **explican la expresión clínica de sepsis y choque séptico**. Los mediadores de primera liberación son TNf- $\alpha$  y la Interleucina-1 $\beta$  los cuales han sido relacionados con mortalidad (Girardin, Grau, Dayer, Roux-Lombard, & Lambert, 1988).

## **2.5: FALLO ORGÁNICO:**

El desarrollo de la disfunción multi-orgánica es la consecuencia final más importante y su mortalidad dependerá del número de órganos afectados, duración, el tipo de disfunción y su intensidad (Angus et al., 2001; Pool, Gomez, & Kellum, 2018).

Puede desarrollarse sin que exista disminución en la disponibilidad de oxígeno (Langenberg, Wan, Egi, May, & Bellomo, 2006; Prowle, Ishikawa, May, & Bellomo, 2009). Explicando, porque los esfuerzos terapéuticos dirigidos a la optimización de variables macro-hemodinámicas solo pueden obtener beneficios parciales (Osborn, 2017). Además, se sabe que puede ocurrir en ausencia de muerte celular, sugiriendo un evento mal adaptativo (Singer, De Santis, Vitale, & Jeffcoate, 2004). Entonces, se ha establecido que **disfunción micro-vascular** y sus componentes es piedra angular.

#### **2.5.1: DISFUNCIÓN MICRO-VASCULAR.**

La microcirculación esta definida como los vasos sanguíneos menores de 100  $\mu\text{m}$ , incluye al endotelio y a los elementos que fluyen a través de estos vasos. Entre sus funciones se encuentran: la distribución del oxígeno y nutrientes (Lundy & Trzeciak, 2009). Dentro de sus anormalidades en sepsis se ha descrito, alteración de **la densidad capilar** y **flujo heterogéneo** que provocaría una mala distribución del oxígeno (De Backer, Orbezo Cortes, Donadello, & Vincent, 2014; Ince, 2014).

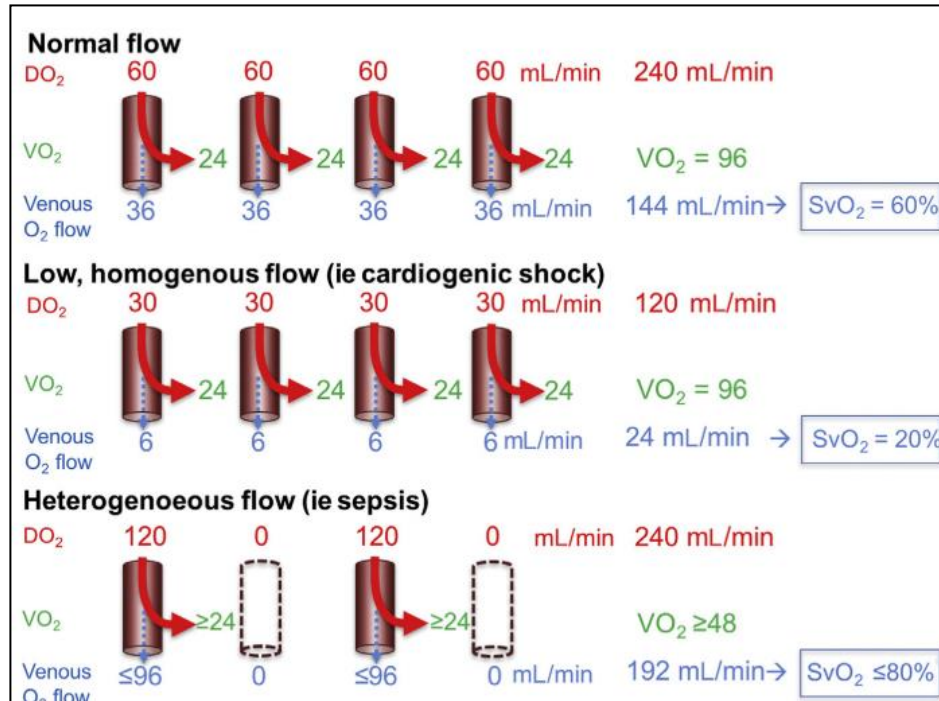


FIGURA 3. DEFICIENCIA EN LA ENTREGA DE OXÍGENO, SECUNDARIO A FLUJO HETEROGÉNEO. TOMADO DE: DE BACKER D, OSPINA-TASCON G, SALGADO..D (2010). PP.1813-1825.

Parte esencial del daño es la pérdida de la autorregulación, secundaria a **injuria endotelial** (Tyml, Wang, Lidington, & Ouellette, 2001); **alteración en la capacidad de deformidad del eritrocito; denudación del glicocalix** (Ince et al., 2016); **activación plaquetaria; adhesión leucocitaria, activación de la coagulación y sistemas de complemento** (Katz et al., 1999).

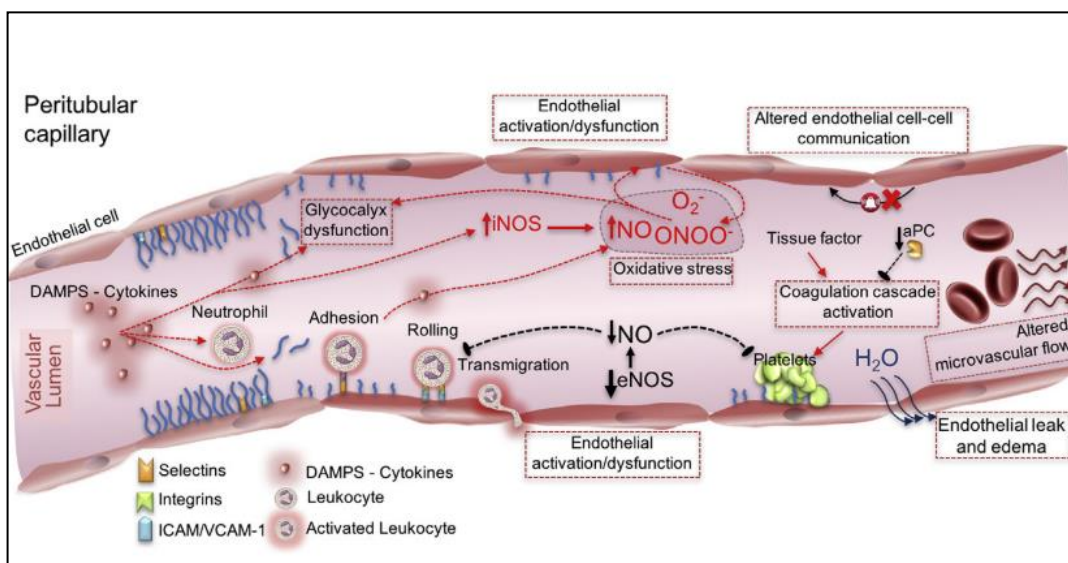


FIGURA 4. MECANISMOS DE DISFUNCIÓN MICRO-CIRCULATORIA. Tomado de: Gomez H, Kellum JA. (2016). P.546-53.

Posteriormente, inician los mecanismos de **hipoxia citopática y reprogramación celular**.

Los mecanismos que incluyen el deterioro **mitocondrial** están mediados por los efectos de la vía del óxido nítrico, resultando en la inhibición del Complejo I, II, IV y V impidiendo el transporte de electrones y el bloqueo de la enzima **aconitasa** involucrada en el ciclo de Krebs. La **poli-adenosina 5 difosfato-ribosa sintetasa (PARS)** provoca depleción de NAD y ATP. Finalmente, la **inactivación de la enzima piruvato deshidrogenasa** tiene como consecuencia la de privación del ciclo de Krebs (Brealey et al., 2002; Carré et al., 2010; Cuzzocrea et al., 2006).

Se ha propuesto, disminución de las funciones metabólicas celulares a fin de priorizar el consumo de energía, limitar lesiones adicionales, mantener el equilibrio energético, prevenir daño del ADN y preservar la composición celular (Brealey et al., 2002; Singer et al., 2004). Entonces, parece ser un mecanismo adaptativo y la explicación de fallos orgánicos.

**En el corazón**, la sepsis induce una pérdida de la contractibilidad sin muerte de los cardiomiocitos. Esta pérdida se ha asociado con la disminución de la actividad de citocromo c- oxidasa mitocondrial (R. J. Levy et al., 2005; Piel et al., 2007). **En el pulmón**, los sumideros de energía, como los transportadores de sodio y cloruro y las bombas transmembrana unidas a ATPasa, se inactivan e internalizan, evitando el uso excesivo de energía, al tiempo que dificultan la capacidad del epitelio alveolar para eliminar el líquido del espacio alveolar y resultando en su ocupación (Vadász et al., 2008). **En el riñón**, la exposición a los liposacáridos y citoquinas da como resultado una regulación negativa de los canales de sodio y cloro que son los sumideros energéticos de las células tubulares (Schmidt, Höcherl, Schweda, & Bucher, 2007). Este mecanismo se ha sugerido para vincular la lesión tubular y la filtración glomerular, además como existe una excesiva cantidad de cloro en los túbulos se activa la retroalimentación en la mácula densa provocando una tasa de filtración reducida por constricción de la arteria aferente (Singh et al., 2012).

### 2.5.2: DISFUNCIÓN CIRCULATORIA Y TEORÍAS DEL CHOQUE:

El choque, esta caracterizado por vasodilatación y resistencia a vaso-constrictores (Lambden, Creagh-Brown, Hunt, Summers, & Forni, 2018). Sus factores involucrados son los siguientes:

El **óxido nítrico**, inhibe la proliferación de células vasculares del músculo liso (Lambden et al., 2018). La **prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)**, incrementa la vasodilatación por medio del AMPc-PKA (Narumiya, Sugimoto, & Ushikubi, 1999; Parkington, Coleman, & Tare, 2004). Aunque, existe trabajos con inhibidores de COX en sepsis sin mayores efectos (Bernard et al., 1997). Los **radicales libres de oxígeno**, forman peroxinitrito provocando disfunción celular, vasodilatación y desactivación de catecolaminas (Macarthur, Westfall, Riley, Misko, & Salvemini, 2000). **La hiperpolarización celular**, se caracteriza por la sobre activación de los canales de potasio resultando en la inactivación de los canales de calcio y subsecuentemente la vasodilatación (Davies, 1990; Keung & Li, 1991; Landry & Oliver, 1992). Las **catecolaminas** endógenas, se ha observado en modelos animales que sugieren resistencia en las etapas tardías, derivando en la poca expresión de los receptores Alfa-1 (Roth & Spitzer, 1987). Sumado a esto, los **corticoides** se han visto involucrado en la potenciación de las catecolaminas, angiotensina II y su insuficiencia también suma a la resistencia (Löwenberg, Stahn, Hommes, & Buttgerit, 2008; Marik & Zaloga, 2003).

### 2.6: MACRO-HEMODINAMIA

Los parámetros macro-hemodinámica han sido parte de la monitorización, pero estos pueden no reflejar un verdadero estado de perfusión de los tejidos (Hernández & Teboul, 2016). En este acápite describirá las medidas macro-hemodinámica usadas para la valoración choque, su relación que existe con la perfusión y mortalidad, consideradas en este trabajo de investigación (Presión arterial y Gasto Cardiaco).

**Presión Arterial Media:** es conocida como presión impulsora de la perfusión tisular en la mayoría de órganos, pero no es así en órganos críticos como el cerebro o el riñón que logran protegerse de la hipotensión sistémica mediante la autorregulación regional, por debajo de un umbral, la perfusión de tejido se vuelve linealmente dependiente de la presión arterial (Varpula, Tallgren, Saukkonen, Voipio-Pulkki, & Pettilä, 2005). Entonces, se ha determinado que la hipotensión (presión arterial media menor a 65 mmHg) se asocia mayor mortalidad e injuria renal (Corrêa et al., 2013; Dünser et al., 2009; Varpula et al., 2005). En este sentido, se han realizado trabajos en búsqueda de mejorar la sobrevida con la mejoría de parámetros macro-hemodinámicos y su relación con la micro-dinámica.

Existen trabajos, que dicen que la optimización de la presión arterial media de 65 mm Hg a 85 mm Hg ha demostrado mejoría en la microcirculación (Dubin et al., 2009; Thoof et al., 2011). Por el contrario, hay evidencia que señala hallazgos inconsistentes sobre la mejoría en el flujo gástrico, renal e incluso saturación venosa central o el aclaramiento del lactato (Bourgoin et al., 2005; Jhanji, Stirling, Patel, Hinds, & Pearse, 2009; LeDoux, Astiz, Carpati, & Rackow, 2000). En la práctica clínica, se ha determinado que no existe diferencia en mortalidad entre lograr presión arterial media > 65 mmHg o > 85 mmHg a los 28-90 días (Asfar et al., 2014). Aunque, se acepta que los pacientes con sepsis y antecedente de hipertensión arterial su objetivo sea 85 mm Hg para evitar la necesidad de soporte dialítico (Asfar et al., 2014). Con la evidencia actual el Grado de Recomendación es 1C como objetivo una presión arterial media de 65 mm Hg (Cecconi et al., 2014; Rhodes et al., 2017).

**Gasto e Índice Cardíaco:** A finales de los años ochenta se preconizaba maximizar el Gasto cardíaco ( $>4.5$  Litros) con el fin de optimizar el transporte de oxígeno ( $DO_2: > 600$  ml/min/m<sup>2</sup>) y el consumo ( $VO_2 > 170$  ml/min/m<sup>2</sup>). lo cual aparentemente mejoraba la supervivencia en los pacientes críticos (Shoemaker W, Appel P, Waxman S, 1988). Pero en estudios posteriores, concluyeron que los valores supra normales eran deletéreos (Gattinoni et al., 1995; Hayes M, 1994; Tuchschildt, Fried, Astiz, & Rackow, 1992).

A luz de la evidencia, no hay beneficios en tener gastos cardíacos supranormales y en actualidad la medición de dicho parámetro sirve para encasillar el tipo de choque y de establecer conductas terapéuticas de reanimación objetivas (Cecconi et al., 2014; Ochagavía et al., 2014; Rhodes et al., 2017)

## 2.7. PERFUSIÓN TISULAR Y MONITOREO.

### 2.7.1 VISIÓN GLOBAL DE LA PERFUSIÓN TISULAR.

Aunque muchos mecanismos son envueltos, ha quedado claro que la hipovolemia relativa predomina en la **fase temprana de la sepsis** (E. P. Rivers, Jaehne, Eichhorn-Wharry, Brown, & Amponsah, 2010). Dependiendo la severidad de la hipovolemia, los pacientes exhibirán el impacto en la perfusión periférica, como también la presencia o no de hipotensión, taquicardia u oliguria (Glenn; Hernandez et al., 2012). Existen estudios que han explorado la relación que existe entre la hemodinámica y los parámetros de microperfusión encontrando relación en la fase temprana (Ait-Oufella et al., 2011; Glenn; Hernandez et al., 2012; Gustavo Ospina-Tascon et al., 2010; Payen et al., 2009; Pottecher et al., 2010; Trzeciak et al., 2007). Sin embargo, luego de la **resucitación inicial** puede existir **persistencia de disfunción circulatoria** (Glenn Hernandez et al., 2011). En contraste a la fase de pre resucitación, los mecanismos son más complejos y diversos (Gutierrez & Williams, 2009; Ince, 2005; Kang et al., 2011; B. Levy et al., 2010). Existen trabajos, que señalan la poca relación que existe en esta fase, entre los parámetros de microcirculación con los parámetros macro-hemodinámicos (Boerma et al., 2008; Lima et al., 2011). Incluso existe datos que revelan discrepancias entre los parámetros de micro-dinamia (Glenn Hernandez et al., 2012; Vallée et al., 2008).

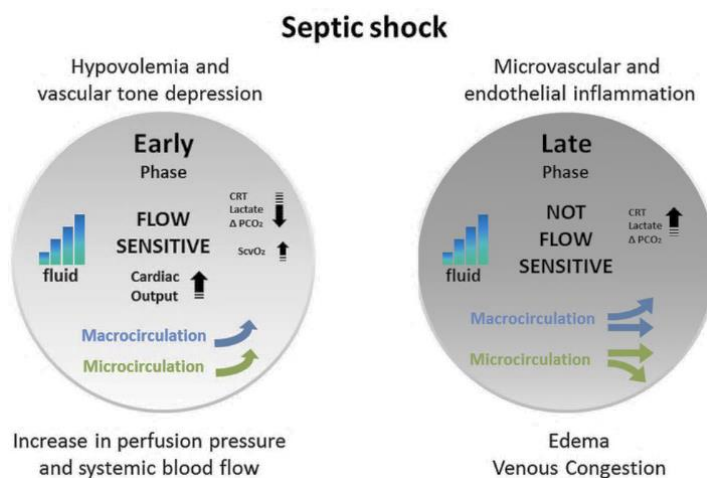


FIGURA 5. COHERENCIA ENTRE MACRO-HEMODINÁMICA Y MICRO-HEMODINÁMICA:  
**Tomado de:** Hernández Glen & Teboul Jean-Lois (2016). PP. 2.

En consecuencia, la evaluación del estado de perfusión basada únicamente en un marcador puede llevar a conclusiones incompletas, resaltando la necesidad de juntar parámetros que evalúen la micro perfusión.

## 2.8. LACTATO

Cuando se habla de perfusión tisular es el ácido láctico el estándar de oro para valorarla porque su valor elevado está ligado a mortalidad y es una alarma para iniciar una intervención temprana (Casserly et al., 2015; Okorie & Dellinger, 2011; Rhodes et al., 2017).

### **Fisiología y Fisiopatología:**

**Producción aeróbica:** Para iniciar el entendimiento, se puede decir que Lactato deriva de la Glucólisis, por lo tanto es un producto normal en el proceso de generación de energía pero con tasa libre de remoción (G A Brooks, 2000; George A. Brooks, 2007, 2009; Okorie & Dellinger, 2011)

**Producción anaeróbica de Lactato y Sepsis:** En ausencia de oxígeno o en estado de mal aprovechamiento, se inutilizan las vías mitocondriales de generación de energía, por ende, solo se produce glucólisis concluyendo en la producción de piruvato. El piruvato, es catalizado por medio de la **deshidrogenasa láctica generando acumulación de lactato** y energía alterna que termina siendo insuficiente (Vélez Páez, 2017).

**Limitaciones en el Monitoreo del Lactato:** Hay distintos mecanismos que pueden producir elevación de niveles de lactato que no solo están supeditados a la falta de oxígeno, ellos son: (1) Disfunción de la microcirculación (Brealey et al., 2002). (2) Exceso de glucólisis asociada a la actividad  $\beta$ -adrenérgica (Catecolaminas, Salbutamol) (Brealey et al., 2002; James, Luchette, McCarter, & Fischer, 1999; Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, 2013). (3) Disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa (Brealey et al., 2002) (4) Disfunción mitocondrial (Dueñas, Ortiz, Mendoza, & Montes, 2016; Montalvo Villagómez, 2017). (5) Alcalosis metabólica (Zborowska-Sluis & Dossetor, 1967). (6). Disfunción de los órganos aclaradores como: Hígado (60%), Riñón (20%) o corazón (10%) (Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, 2013; Tapia et al., 2015).

**Lactato y evidencia en Sepsis:** Existen varios trabajos que se ha relacionado al lactato como predictor de mortalidad o herramienta de monitoreo de reanimación que le ha permitido ser este marcador el patrón de oro y estar recomendado en la Guía de la campaña de Sobrevivir a la sepsis (2016) (Rhodes et al., 2017). Se destaca entre los trabajos, el estudio de Jansen (2010) quien observó que la reanimación guiada por este parámetro presentó una menor mortalidad con OR 0.61 y Meta-análisis de Wan-JieGu & Jan Bakker (2014), el cual describió disminución de mortalidad al guiar la terapia de resucitación con este marcador.

En conclusión, comprender los mecanismos de producción anaeróbico y aeróbico, se considerarán variables que puedan interferir en la interpretación en el paciente con estado de choque séptico. En todo caso, este parámetro pese a sus limitaciones lo avala como el mejor biomarcador de hipoperfusión.

### **2.9: SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y MIXTA.**

La saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>) y mixta (SvO<sub>2</sub>) es el producto entre el transporte (DO<sub>2</sub>) y el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>). Pero su diferencia radica en la ubicación del catéter y territorio de consumo (K Reinhart & Bloos, 2005). El catéter venoso central reside en la vena cava superior mientras que el catéter de flotación reside en arteria pulmonar (Saturación Venosa mixta). Por aquello, la saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>) refleja el consumo de la parte superior del cuerpo mientras que la saturación venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) lo hace de forma global (K. G. M. Reinhart, 2006).

Sus valores normales son:

**-Pacientes sin choque: ScvO<sub>2</sub>: 75% SvO<sub>2</sub>: 72.8%**

**-Pacientes con Choque/Sepsis: ScvO<sub>2</sub>: 71.7% SvO<sub>2</sub>: 67.7%**

Pero, estas diferencias han causado discusión, porque para la medición de SvO<sub>2</sub> requiere la inserción de un catéter de flotación, el cual es un procedimiento invasivo, costoso y peligroso mientras que **la inserción del catéter central es un acto rutinario y su uso subrogado se fue popularizando** (Connors et al., 1996; K Reinhart & Bloos, 2005). Pero, era razonable pesar que esto difería ya que la extracción de oxígeno difiere entre la cerebral y hepato-esplénica, así como redistribución de flujo en los estados de choque (K Reinhart & Bloos, 2005). Entonces, investigaciones han sido desarrolladas observando que existe una buena correlación entre estos dos biomarcadores pero no perfecta, **ya que puede sobreestimar en estados de choque séptico de 3% hasta 8%** (Chawla et al., 2004; Grissom et al., 2009; Kopterides et al., 2009; Lorentzen, Lindskov, Sloth, & Jakobsen, 2008). Todo esto causado porque cuando existe deterioro hemodinámico disminuye el flujo sanguíneo mesentérico y renal, seguido por un aumento en la extracción de oxígeno de dicho órganos, mientras que el flujo cerebral inicialmente esta conservado (Dahn, Lange, & Jacobs, 1988; Konrad Reinhart, Kuhn, Hartog, & Bredle, 2004; Wilmore et al., 1980).

Aunque, la saturación venosa central es solo una aproximación y las diferencias potenciales deben tenerse en cuenta al usar o interpretar las mediciones. Esta herramienta tiene diversos usos clínicos como **fallo cardiaco, parada cardiaca trauma y destete ventilatorio** (Collaborative Study Group on Perioperative ScvO<sub>2</sub> Monitoring, 2006; Goldman, Braniff, Harrison, & Spivack, 1968; Pearse et al., 2005; E. P. Rivers et al., 1992; Walley, 2011).

**Saturación venosa central en Sepsis:** El trabajo de intervención más alentador fue el realizado por Rivers (2001), que tuvo como objetivo saturación venosa central  $>70\%$  demostrando reducir la mortalidad a los 28 días, siendo base para la “*Campaña Sobreviviendo a Sepsis*” (Dellinger et al., 2004; E. Rivers et al., 2001). Sin embargo, los estudios ARISE, PROMISE y ProCESS no lograron corroborar estos resultados (Bailey et al., 2014; Huang, 2013; Mouncey et al., 2015b; Osborn, 2017). En todo caso, hay evidencia que señala que la saturación venosa central menor a  $70\%$  se asocia a mayor mortalidad (Boullain et al., 2014). Se ha generado información que los valores  $> 80\%$  en los pacientes sépticos se asociación con peores resultados (Pope et al., 2010; Textoris et al., 2011). Debido a la imposibilidad de utilizar el oxígeno por la célula lo cual ha sido llamado shunt micro circulatoria en sepsis (Ince, 2005). Finalmente, existe bibliografía que expresa que la combinación de saturación venosa central  $> 70\%$  y gradiente de  $\text{CO}_2 < 6 \text{ mmHg}$  ha se asocia a una mortalidad de tan solo  $16\%$  (Du et al., 2013).

En conclusión, a pesar de que existe evidencia contradictoria, con una tendencia a desestimar el valor clínico de saturación venosa central por si sola, es una alternativa a considerar aún en pacientes con estado crítico en una evaluación conjunta con otros parámetros (Glenn; Hernandez et al., 2012; E. P. Rivers, Yataco, Jaehne, Gill, & Disselkamp, 2015)

### **2.10: GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE CO<sub>2</sub>.**

La investigación del p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> inicia en año 1986 con modelos porcinos en parada cardiaca que reflejaban una marcada acidemia secundario a la elevación del p<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> (Grundler, Weil, & Rackow, 1986). Pero adquiere importancia clínica cuando Jan Bakker & Jean-Louis Vincent (1992), observaron que un grupo de pacientes con una diferencia de pCO<sub>2</sub> venoso-arterial > 6 mmHg no sobrevivieron, el índice cardíaco fue < 2.9 L/min/ m<sup>2</sup> y la extracción de oxígeno fue mayor (Bakker et al., 1992). A partir, de este trabajo otras investigaciones fueron corroborando el hallazgo como marcador tisular que se asociaba a mortalidad (Diaztagle Fernández et al., 2017; J Mallat & Vallet, 2015; Ospina-Tascón et al., 2016).

#### **Fisiología y Fisiopatología:**

**Producción de CO<sub>2</sub>:** En condiciones aeróbicas, es producto de la fosforilación oxidativa y esta directamente relacionado con el consumo de oxígeno y al coeficiente respiratorio (Jihad Mallat, 2016; Monnet & Teboul, 2018). Bajo **condiciones anaeróbicas** existe una mayor producción de las moléculas de hidrógeno secundaria a la generación del ácido láctico, hidrólisis de los fosfatos de alta energía o la descarboxilacion oxidativa. Entonces, estas moléculas de hidrógenos interaccionan con el Bicarbonato generado CO<sub>2</sub> por medio de la anhidrasa carbónica lo cual clínicamente se manifiesta con un gradiente venoso-arterial amplio (Jihad Mallat, 2016; Monnet & Teboul, 2018).

**Transporte de CO<sub>2</sub>:** Es transportado en tres formas: (1) CO<sub>2</sub> disuelto en sangre que podrá fijarse a la hemoglobina conforme se libere el oxígeno a los tejidos (efecto Bohr). (2) Es transportado unido a proteínas como grupos carbaminos y es liberado en el momento que existe altas concentraciones de oxígeno (pulmón) a lo que se le denomina efecto Haldane. Finalmente, Bicarbonato (HCO<sub>3</sub>) es la forma más abundante y se generará en el momento con la interacción con las moléculas de hidrógenos formando anhídrido carbónico (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) que a su vez será disuelta en CO<sub>2</sub> y Agua (H<sub>2</sub>O) (West JB, 2017).

**Determinante (Gasto Cardíaco) del pCO<sub>2</sub>:** El aclaramiento de pCO<sub>2</sub> venoso está determinado por Gasto Cardíaco, es decir que a medida que el gasto cardíaco disminuye el flujo periférico también lo hará y provocará un efecto de estancamiento ampliando la brecha entre el CO<sub>2</sub> venoso-arterial ya que tendrá más tiempo para difundirse y ligarse a la hemoglobina (Mahajan et al., 2015; Scheeren, Wicke, & Teboul, 2018; Zhang & Vincent, 1993).

**Limitaciones del gradiente de pCO<sub>2</sub>:** La principal limitación es en el estado de hipoxia-hipóxica, ya que pese a que existe menor disponibilidad de oxígeno, el gradiente no será amplio debido a que el flujo se encontrará preservado (Gutierrez, 2004; Weil et al., 1986).

### **Sepsis y Gradiente venoso-arterial de pCO<sub>2</sub>**

En sepsis, las propiedades solubles (20-30 veces más que el oxígeno) del CO<sub>2</sub> también es una ventaja y su brecha amplia puede explicar algunos mecanismos de disfunción circulatoria secundaria al flujo heterogéneo y el fenómeno de estancamiento (Hasanin et al., 2017)

Existen varios trabajos en diferentes escenarios y protocolos que han demostrado mayor mortalidad con una brecha amplia de pCO<sub>2</sub> (Troskot, Rosana; Tatjana, Simurina; Zizack, Mirza; Majstorovic, Karolina; Marinac, Ivana; Marakovcic-Suitic, 2010). Pero en sepsis destaca el estudio de Van Beest (2013), que observó una mortalidad intrahospitalaria mayor cuando el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> permanecía > 6 mmHg a las 4 horas con OR 5.3 (Van Beest et al., 2013). Ospina Tascón & et al (2013), describió que los pacientes con  $\Delta$ pCO<sub>2</sub> persistentemente alto progresaron sus fallos orgánicos y su mortalidad fue mayor (G Ospina-Tascon et al., 2013).

### **2.11: COMBINACIÓN SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y DELTA DE CO<sub>2</sub>.**

Considerando que tanto el gradiente de pCO<sub>2</sub>, saturación venosa central y Lactato tiene limitaciones fisiológicas. Algunos autores han optado por analizar las relaciones conjuntas de los marcadores de microperfusión con el objeto de reducir los sesgos interpretativos y predecir los desenlaces.

En el 2008, Valleé, realizó un análisis de los pacientes resucitados con la terapia guiada por objetivos (Saturación venosa central >70%) y completó su observación con la variable de  $\Delta$ pCO<sub>2</sub> identificando que los pacientes que obtuvieron gradiente de CO<sub>2</sub> > 6 mmHg pese haber cumplido el objetivo de saturación venosa central, el índice cardiaco y el aclaramiento del lactato fue menor y existió progresión de fallo orgánico (Vallée et al., 2008). De igual forma, Mallat (2014), observó que los pacientes que cumplieron el objetivo de saturación venosa central y gradiente de pCO<sub>2</sub> el aclaramiento del lactato fue mayor (Jihad Mallat et al., 2014). En Beijin, Du (2013), en un estudio retrospectivo observó que los pacientes que obtuvieron una saturación venosa central > 70% y gradiente de CO<sub>2</sub> < 6 mmHg obtuvieron una mortalidad de tan solo 16% (Du et al., 2013). Resultados que han motivado al desarrollo de este trabajo.

## CAPITULO III – MÉTODO DE LA INVESTIGACIÓN

### 3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

El estado de choque séptico es una condición altamente letal con muchos factores patogénicos tales como hipovolemia, depresión miocárdica, vasoplejia y anomalías microcirculatorias que producen hipoperfusión progresiva (Glenn; Hernandez et al., 2012). En este contexto, la acidosis láctica ha sido el marcador tradicional de hipoxemia tisular en sepsis y por lo tanto el monitoreo de este marcador ha sido recomendado en la última Guía de Campaña Supervivencia a la Sepsis (Rhodes et al., 2017). Pero la cantidad de elementos fisiopatológicos provoca discrepancias con este biomarcador (Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, 2013; Simpson et al., 2016; Tapia et al., 2015). En los últimos seis años el estudio de Gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> ha tomado fuerza y conjuntamente con saturación venosa central parecen ser mejores marcadores en sepsis (Diaztagle Fernández et al., 2017; Du et al., 2013). En este sentido, nos hemos planteado la siguiente pregunta:

**¿ En pacientes adultos con choque séptico la combinación de saturación venosa central junto con el gradiente venoso arterial de presión de CO<sub>2</sub> será un predictor confiable de mortalidad y gravedad en la unidad de cuidado intensivo polivalente del Hospital Carlos Andrade Marin ?**

### 3.2: OBJETIVO GENERAL

1. Conocer la confiabilidad de la combinación de saturación venosa central conjuntamente con el gradiente venoso-arterial de CO<sub>2</sub> como marcador de mortalidad y gravedad en pacientes con choque séptico, dentro de la Terapia Intensiva y a los 28 días desde su ingreso a cuidado intensivo.

### 3.3: OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la mortalidad en relación a los valores de saturación venosa central en conjunto con el gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> medidos a las 6 horas en pacientes con estado de choque séptico.
2. Comparar la mortalidad en relación con los valores de saturación venosa central en conjunto con el gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub> >70% y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> <6), con otro biomarcador como lactato en pacientes con choque séptico después de la reanimación inicial.
3. Comparar la mortalidad en relación con los valores de saturación venosa central en conjunto con el gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub> >70% y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> <6), con marcadores macrovasculares, como tensión arterial media e índice cardíaco, en pacientes con choque séptico después de la reanimación inicial.
4. Analizar la relación de valores de saturación venosa central en conjunto con el gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub> >70% y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> <6) con el desarrollo de disfunción multi-orgánica a las 48 horas en pacientes con choque séptico.
5. Identificar la necesidad de soporte vital adicional (doble vasopresor, uso de inotrópico, necesidad de transfusiones, ventilación mecánica y terapia de sustitución renal), en pacientes con valores conjuntos de saturación venosa central en conjunto con el gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub>.
6. Determinar si existe relación cuando se cumplen objetivos conjuntos de saturación venosa central y gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub> >70% y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> <6) luego de la reanimación inicial en relación a días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

7. Conocer el perfil epidemiológico del Área de Cuidados Intensivos del Hospital

Carlos Andrade Marín.

### **3.4. HIPÓTESIS**

#### **3.4.1: HIPÓTESIS DEL ESTUDIO (H1).**

La combinación de saturación central conjuntamente con el gradiente de presión parcial de CO<sub>2</sub> es un predictor confiable de mortalidad y gravedad en pacientes adultos con choque séptico en una unidad de cuidado intensivo polivalente de la ciudad de Quito.

#### **3.4.2: HIPÓTESIS NULA (H0).**

La combinación de Saturación central conjuntamente con el gradiente de presión parcial de CO<sub>2</sub> no es un predictor confiable de mortalidad y gravedad en pacientes adultos con choque séptico en una unidad de cuidado intensivo polivalente de la ciudad de Quito.

### **3.5: DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Este trabajo se trata de un estudio de diseño **descriptivo-exploratorio-longitudinal**, ya que hemos tomado un grupo poblacional (Choque séptico) y medimos variables (Gradiente venoso-arterial y saturación venosa) con el objeto de buscar sus diferencias en los desenlaces durante un periodo de tiempo. No se ha realizado intervención por lo cual es un trabajo **no experimental u observacional** y de tiempo presente por lo que fue **prospectivo** con estadística bivariada.

### 3.5.1 UNIVERSO Y MUESTRA.

Se ha investigado el universo poblacional del Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín en un periodo de tiempo de 8 meses entre noviembre-2018 hasta junio-2019 y de seguimiento de 28 días de los pacientes con choque séptico según los criterios diagnóstico de *Sepsis-3* que fueron 171 pacientes reconocidos. 35 pacientes no cumplieron los siguientes criterios de inclusión: 26 de ellos no cumplieron la toma de gasometría arterial y venosa según protocolo de Choque séptico y Monitoreo Hemodinámico de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín (Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, 2011; Cevallos, Cristian; Guerrero, 2012) (**Apéndice 4**). 9 pacientes no obtuvieron catéter venoso central yugular o subclavio que se ubique cercano al atrio (Kopterides et al., 2009).

Según los criterios de exclusión planteados se descartaron 13 pacientes debido a la presencia añadida de otras patologías o incumplimiento de registro. Por lo tanto, este trabajo se completó su realización con un **Total de 123 pacientes**.

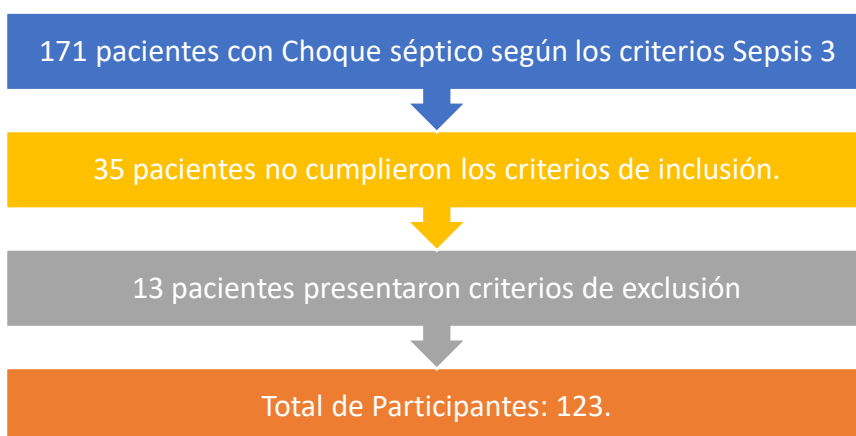


FIGURA 6. PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS PARTICIPANTES.

**Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrián & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel.

### **3.5.2: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.**

#### **Criterios de inclusión:**

- -Pacientes mayores de 18 años con choque séptico según los criterios diagnósticos de *Sepsis-3*.
- Acceso venoso central yugular o subclavio con la punta del catéter que se ubique en el tercio inferior de la vena cava superior, cercana a la unión de ésta con la aurícula derecha.
- Cumplimiento de toma de gasometría venosa y arterial según el protocolo de Sepsis y Choque Séptico del área de Cuidados intensivos de Hospital Carlos Andrade Marín.

#### **Criterios de exclusión:**

- Mujer embarazada
- Choque hipovolémico asociado o sangrado activo
- Choque cardiogénico de causa no séptica
- Paro cardiopulmonar (PCR).
- Falla hepática Child C.
- Choque por vasodilatación por fármacos
- Ausencia de datos en las Historias clínicas o Bitácoras.

### **3.5.3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:**

En función de las hipótesis planteadas se tiene las siguientes variables de investigación.

#### **Variables Dependientes:**

- Mortalidad en Cuidados Intensivos y a los 28 días.
- Fallo Orgánico. Representado con Escala de SOFA y Necesidad de Soporte.
- Días de Estancia en Cuidados Intensivos.

#### **Variables Independientes:**

-Edad, comorbilidades, Tensión Arterial, Índice Cardíaco, Presión Venosa Central, Lactato, Saturación Venosa Central, Gradiente venoso-arterial de pCO<sub>2</sub> Bicarbonato.

#### **TABLA 1.**

#### *OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES*

Variable	Definición	Tipo de Variable	Unidad de Medida/Categoría	Dimensión	Indicador
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Cuantitativa Continua	Números enteros	Edad en años	Tendencia central: Media. Dispersión: Desviación estándar
<b>Comorbilidad</b>	Es la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	Cuantitativa/Discreta.	Numero enteros	Escala de Charlson	Tendencia Central: Media y Mediana
<b>Tensión arterial media.</b>	La presión arterial media es la media de las presiones arteriales medidas milisegundo a milisegundo en un período de tiempo y no es igual a la media de las presiones sistólicas y diastólicas.	Cuantitativa/Continua	mm Hg		Tendencia Central: Media Dispersión Variación: Desviación estándar.
<b>Índice Cardíaco.</b>	Es la cantidad de sangre que expulsa el corazón en un minuto	Cuantitativa/Continua	L/min/m <sup>2</sup>		Tendencia Central: Media Dispersión Variación: Desviación estándar
<b>Lactato</b>	Es un producto terminal del metabolismo aeróbico y anaeróbico de la glucosa.	Cuantitativa Continua/ Escala de Razón	mmol /Litro		Tendencia Central: Media. Dispersión Variación: Varianza, desviación estándar -Rango.
<b>Saturación venosa central</b>	Es una variable que evalúa de manera integral los determinantes de la relación aporte/consumo de oxígeno (DO <sub>2</sub> /VO <sub>2</sub> ) y perfusión tisular	Cualitativa/Categorías	1.<70% 2. >70%		Dispersión o variación: Frecuencia y porcentajes.
<b>Diferencia arterial y venosa de Dióxido de Carbono</b>	La diferencia venosa-arterial de CO <sub>2</sub> (ΔCO <sub>2</sub> ) de sangre venosa central se ha considerado un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el CO <sub>2</sub> producido en los tejidos periféricos por hipoperfusión tisular	Cualitativa/Categorías	1. <6 mmHg 2. >6 mmHg		Dispersión o variación: Frecuencia y porcentajes
<b>Síndrome de disfunción multi-orgánica.</b>	Podría decirse que estamos ante disfunción orgánica cuando la función del órgano en cuestión no puede llevarse a cabo de manera correcta sin ayuda terapéutica.	Cuantitativa/Discreta	Números enteros	SOFA	Tendencia central: Media y Mediana Dispersión o Variación: Rango.
<b>Necesidad de soporte vital adicional</b>	Medida terapéutica de sostén vital en fallo orgánico específico	Cualitativa/Nominal	1. Doble Vasopresor. 2. Necesidad de Fármaco inotrópico. 3. Necesidad de Transfusiones		Dispersión: Frecuencia y porcentajes.

			4. Necesidad de Ventilación mecánica	
			5. Terapia de Sustitución Renal.	
<b>Días de Estancia en Terapia Intensiva</b>	Tiempo de permanencia en la unidad de cuidado intensivo	Cuantitativa discreta	Numero de días	Tendencia central: Media, mediana Dispersión: Varianza y desviación estándar.
<b>Desenlace en UCI</b>	Condición de egreso: Vivo o muerto	Cualitativa nominal	1. Vivo. 2. Muerto	Dispersión: Frecuencia y porcentajes.

#### **3.5.4: PROCESO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:**

La recolección de datos se realizó a partir de historias clínicas por medio del sistema AS400/MIS y bitácoras de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y los que no cumplieron los criterios de exclusión. Las herramientas que utilizamos fueron “Hoja de recolección de datos” (**Apéndice 1**), Consentimiento Informado (**Apéndice 2**) y el posterior registro en la matriz informática de hoja de cálculo Google Spreadsheet.

Proceso de registro fue el siguiente:

- Reclutamiento del paciente con Choque séptico según los criterios de sepsis 3.
- Si cumple todos los criterios de ingreso: Catéter venoso central yugular o subclavio y registro de gasometrías venosa y arterial a las 0 y 6 horas.
- Si cumple criterios de exclusión. Se llevó un registro de exclusión.
- Registro de: Edad, comorbilidades (Calculo de la escala Charlson), calculo de gravedad de disfunción orgánica (SOFA).
- Registro de parámetros macro-hemodinámicos como: presión arterial, presión venosa central e índice cardiaco a las 0 y 6 horas.

- Registro de parámetros micro-vasculares: Saturación Venosa Central, diferencia venoso-arterial de pCO<sub>2</sub>, lactato, bicarbonato a las 0 y 6 horas. Cabe mencionar que en el protocolo de Sepsis severa y Choque Séptico del Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín para valoración de objetivos de la reanimación inicial dentro de las 6 horas se debe tomar una muestra de gasometría arterial para recolección datos de lactato sérico y una muestra de gasometría venosa para obtener datos de Saturación venosa central (Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, 2011; Cevallos, Cristian; Guerrero, 2012) (**Apéndice:4**). Entonces a partir de estos datos de gasometrías mencionadas que estuvieron debidamente registradas en las bitácoras según protocolo obtuvimos datos secundarios como la diferencia venoso-arterial de pCO<sub>2</sub>.
- Registro y monitoreo de los desenlaces en la unidad de cuidado intensivo: Soporte vital adicional (uso de doble vasopresor, inotrópicos, necesidad de transfusión, terapia de sustitución renal), estancia y mortalidad dentro de la Terapia intensiva
- Seguimiento a los 28 días del alta para determinar la condición vital en ese momento.
- Registro a la matriz informática.

### **3.5.5: ANÁLISIS DE DATOS:**

En el análisis fueron registrados en dos tipos de software. Google Spreadsheets para el análisis descriptivo como porcentajes, media, mediana y desviación estándar. SPSS versión número 22 para pruebas de asociación, por medio de la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas ordinales y nominales, t de Student para las variables cuantitativas de distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney-Wilcoxon para las variables cuantitativas de distribución anormal que fueron establecido previamente por la prueba Kolmogorov-Smirnov. Todas las medidas se realizaron con intervalo de confianza de 95% y significancia asintótica bilateral de 0,05. **Apéndice. 5**

Inicialmente desarrollamos una descripción clínico-demográfica general de los pacientes con choque séptico, por edad, comorbilidades y tipo de infecciones. A su vez, realizamos una distinción de los grupos que cumplieron los objetivos de gradiente de pCO<sub>2</sub> y saturación venosa central, luego de la fase de reanimación inicial.

Las variables independientes de gradiente de pCO<sub>2</sub> y la saturación venosa central fueron categorizadas (**Tabla número 6**). En este sentido, se han registrado cuatro grupos, el primero en que el objetivo de saturación venosa central y gradiente de CO<sub>2</sub> no fue cumplido (gradiente pCO<sub>2</sub> > 6 y saturación venosa < 70%), un segundo grupo que cumplió el objetivo de saturación venosa central (SvcO<sub>2</sub> > 70%) pero no el objetivo de gradiente venoso arterial (PCO<sub>2</sub> > 6), el tercer grupo que cumplió el objetivo de gradiente venoso-arterial (PCO<sub>2</sub> < 6) pero no el objetivo de saturación venosa central ( SvcO<sub>2</sub> < 70%) y el cuarto grupo que cumplió los objetivos ( SvcO<sub>2</sub> > 70% y gradiente venoso-arterial < 6). Cada uno de estos grupos han sido comparados en función de las variables dependientes como es el desenlace y fallo orgánico. Además, de relacionarlas con otras variables cuantitativas como lactato, tensión arterial e índice cardiaco.

**TABLA 2.**

*GRUPOS DE PACIENTES ANALIZADOS*

Grupo 1: Gradiente CO <sub>2</sub> >6 y saturación venosa < 70%)	Grupo 2: Gradiente CO <sub>2</sub> >6 y saturación venosa >70%)
Grupo 3: Gradiente CO <sub>2</sub> < 6 y saturación venosa < 70%)	Grupo 4: Gradiente CO <sub>2</sub> < 6 y saturación venosa < 70%)

Realizado por: Moran Puerta Nelson Adrián & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel.

### **3.6: ASPECTOS BIOÉTICOS:**

Este trabajo tiene justificación ética en cuanto a la perspectiva de generar conocimiento y promover la salud de personas, busca el bienestar social y optimización posterior de recursos económicos públicos, respeta los derechos y el bienestar de los pacientes según las pautas 1 y 12 de Organización mundial de la Salud (OMS) y la Declaración de Helsinski (Mazzanti, 2011; OPS/CIOMS, 2016). Al ser un trabajo prospectivo observacional en pacientes de estado crítico, según las Pautas 9, 10 y 16 de OMS los posibles participantes o representantes legales de la investigación se proporcionará la información pertinente y la oportunidad de dar su consentimiento informado para participar o abstenerse de hacerlo (Apéndice 2), respeta la confidencialidad ya que son datos anónimos ni involucran a terceros.

**La autorización de este trabajo ha sido aprobado por el comité de Bioética del Hospital Carlos Andrade Marín (28 de Agosto del 2018) y Subcomite de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (11 de Octubre del 2018).**

### **Apéndice 3.**

### **3.7: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.**

Este trabajo fue realizado con los siguientes recursos:

-Talento Humano: MD. Nelson Adrián Morán, MD. Heinert Enmanuel Gonzabay Campos/  
Tutor: Dr. Jorge Eduardo Hurtado Tapia Tutor Metodológico: Dra. Mercedes Amparo Herrera.

-Materiales: Papel de origen reciclado, esferos lápices, borradores, 2 Computadoras Portátiles y 2 equipo móviles.

-Software: IBM-AS400/MIS, Microsoft Office, Google Spreadsheet, Mendeley-Reference Management Software & Researcher, IBM-SPSS.22 Statistics-Overview.

-Sitios de Búsqueda: NCBI-PubMed, UptoDate, Scopus, MEDLINE, Lilacs-Virtual Health Library, ClinicalKey/ELSERVIER & Springer Journals.

-Económico: Autofinancia por autores aproximadamente: 1000 dólares americanos.

**Cronograma de Trabajo:**

**Recolección de Datos:** 8 meses.

**Tabulación y Análisis de Datos:** 1 mes.

**Desarrollo de material bibliográfico:** Introducción, Marco Teórico, Discusión, Conclusiones y Recomendaciones tiempo de 2 Meses

**Tramites Administrativos:** 1 mes.

**TABLA 3.**  
*DIAGRAMA DE GANTT CRONOGRAMA.*

Cronograma de Trabajo.														
Tareas	Inicio	Finalización	11-18	12-18	1-19	2-19	3-19	4-19	5-19	6-19	7-19	8-19	10-19	11-19
Recolección de Datos	Nov-18	Jun-19	■	■	■	■	■	■	■	■				
Tabulación y Análisis de Datos	Jun-2019	Agt-19									■			
Desarrollo del material Bibliográfico	Ag-19	Sept-19										■	■	
Tramites Administrativos	Sept-19	Oct-19												■

**Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel

## **CAPITULO IV – RESULTADOS**

### **6.1: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- DEMOGRÁFICAS.**

Participaron 123 pacientes, 64.2% fueron hombres y 35.8% mujeres. La edad promedio fue de 64.9 +/- 15.6 años, las comorbilidades más predominantes fueron Hipertensión arterial esencial (23) 18.7%, presencia de Tumor Sólido (15) 12.2%, Diabetes Mellitus (12) 9.8% y Leucemia (8) 6.5%. El Índice de Charlson predominante fue con un puntaje >3 que corresponde al 45.5%. La mediana de la escala de SOFA al ingreso fue 11 puntos (RI: 9-13) y 10 puntos a las 48 horas ( $p=000$ ).

Los principales focos causantes de choque séptico fueron: Pulmonar (55) 44.7% tracto urinario (18) 14.68%, abdominal (40) 32.5%; el tipo de infección más atendida en la unidad fue la comunitaria (64) 52.0%.

Luego del periodo de reanimación inicial, los pacientes requirieron algún tipo de soporte orgánico adicional en un 82.1%, siendo la ventilación mecánica invasiva, transfusiones, doble vasopresor y terapia de sustitución renal los soportes los más requeridos con 76.4%, 33.3%, 30%, 25.2% respectivamente. La estancia en terapia intensiva en promedio fue de 7 días y la estancia en hospitalización fue de 5 días.

La Mortalidad global en la Área de Cuidados intensivos fue 37.4% y a los 28 días de 48%.

**TABLA 4.**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS.**

<b>Características Clínico Demográficas.</b>	
Edad en años (media/Desviación Estándar)	64.9+/-15.6
Genero (Masculino/Femenino)	Masculino: 64.2% Femenino:35.8%
Comorbilidades	Hipertensión arterial esencial: 18.7% (23) Tumor sólido: 12.2% (15) Diabetes mellitus: 9.8% (12) Leucemia: 6.5% (8) Insuficiencia cardiaca: 4.1% (5) Cardiopatía isquémica: 3.3%(4) ERC III-IV: 3.3% (4) Enfermedad Cerebro Vascular: :3,3% (4) VIH/SIDA: 2.4% (3)
Índice de Charlson	2< :24.4% (30) 2-3: 30.1% (37) >3: 45.5% (56)
Foco Infeccioso	Pulmonar: 44.7% (55) Abdominal: 32.5% (40) Tracto urinario: 14.6% (18) Desconocido: 4.9% (6) Neurológico: 2.4% (3)
Tipo de infección	Comunitaria: 52%(64) Hospitalaria: 48%(59)
Score SOFA (mediana)	SOFA al ingreso: 11(9-13) SOFA a las 48 horas: 10 (6-13)
Soporte adicional	82.1% (101)
Ventilacion mecanica invasiva	76.4% (94)
Transfusiones	35 % (43)
Doble vasopresor	33.3% (41)
Terapia de Sustitución Renal	25.2% (31)
Inotropico	10.5% (13)
Días de estancia en la UCI (mediana/RI).	7 (4-15)
Dias estancia hospitalizacion (mediana/RI)	5 (0-13)
Mortalidad en la UCI (%)	37.4% (46 )
Mortalidad Hospitalizacion (%)	9.8% (12)
Mortalidad a los 28 dias (%)	48% (59)

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin. Realizado por: Morán Puerta Nelson Adrián & Gonzabay Campos Heinert.

## 6.2: PARÁMETROS MACRO HEMODINÁMICOS Y MICRO VASCULARES BASALES.

Se puede observar, que posterior al tiempo de reanimación según el protocolo del Área de cuidados intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín (Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, 2011). Existió la optimización de los siguientes parámetros macro dinámicos de forma estadísticamente significativa como son: Presión venosa central y Tensión arterial Media. En tanto, que los parámetros de microperfusión la búsqueda de optimización existió diferencia significativa entre gradiente venoso-arterial y niveles de lactato.

**TABLA 5.**

*VALORES MACRO-HEMODINÁMICO Y DE MICRO-PERFUSIÓN EN RELACIÓN BASALES*

<b>Relación entre valores macrohemodinámicos y microdinámicos Basales</b>			
	H0	H6	p
<b>TAM (mm Hg)</b>	71.07+/- 15.10	76.48+/-9,95	0.02
<b>IC.(L/min/m<sup>2</sup>)</b>	3.90 +/-1.78	3.91+/-1.67	0.69
<b>PVC(mm Hg)</b>	8.50+/- 4.05	9.42+/-3.80	0.02
<b>Lactato (mmol/L)</b>	3.62 +/-2.49	3.43+/-2.66	0.05
<b>ΔPCO<sub>2</sub> (mm Hg)</b>	5.67+/- 2.35	4.78+/- 1.76	0.02
<b>SvcO<sub>2</sub> %</b>	71,17 +/-10.05	73.42+/-8.96	0.14
<b>Bicarbonato (mmol/L)</b>	17.53. +/-4.80	18.15+/-4.74	0.24

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marín. Área de Cuidados Intensivos. **Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Emmanuel.

## 6.3: PARÁMETROS MACRO-HEMODINÁMICOS Y MICRO DINÁMICOS EN RELACIÓN A MORTALIDAD.

Teniendo en cuenta los protocolos internos de resucitación inicial del Área de cuidados intensivos (Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, 2011). Se estableció la probabilidad de desenlace fatal según cada parámetro hemodinámico.

### **Parámetros Macro-hemodinámicos:**

**Tensión arterial Media:** Los pacientes quienes a las 6 horas lograron Tensión arterial media  $> 65$  mm Hg la mortalidad a los 28 días fue de 46.8%, mientras que los que obtuvieron tensión arterial media  $< 65$  mm Hg fue de 57.1% con un *valor p*: 0.46.

**Presión Venosa Central:** Los pacientes quienes a las 6 horas lograron objetivos de Presión Venosa Central entre 8 -12 mmHg la mortalidad a los 28 días fue de 66.7%, en comparación quienes no cumplieron ese objetivo fue menor 46.9% con *valor de p*: 0.12.

**Índice Cardíaco:** Se calculó un promedio del índice cardíaco en los sobrevivientes y no sobrevivientes, siendo 3.8 +/-1.3 L/min/m<sup>2</sup> en los primeros y menor en los segundos con un *valor de p*:0.80.

### **Parámetros Micro-dinámicos:**

**Saturación Venosa Central:** Luego de 6 horas de la reanimación, se logró alcanzar el objetivo de ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$  en un 66,7% (82 pacientes) con una media 73.42 % +/-8,96%. Cuando se alcanzó valores de ScvO<sub>2</sub>  $\geq 70\%$  la mortalidad a los 28 días fue de 43.9%, en comparación cuando la ScvO<sub>2</sub>  $< 70\%$  56% (*valor p*: 0.20).

**Gradiente venoso-arterial de presión parcial de CO<sub>2</sub>:** Luego de 6 horas de la reanimación, se logró alcanzar una media 4.78 versus el estado basal de 5.67 con *valor p*=0.022. Cuando el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> alcanzó el objetivo  $< 6$  mm Hg su mortalidad en cuidados intensivos fue 31.5% y los 28 días 44.6% con *valor p*: 0.20.

**Lactato:** Cuando la depuración del lactato a las 6 horas fue >10% la mortalidad en el área de cuidados intensivos y a los 28 días fue de 25.4% y 37.5% respectivamente. En tanto que, la depuración de Lactato era < 10% la mortalidad correspondió 54.5% y 65.5% respectivamente (*valor p: 0.001*). Para los sobrevivientes la media de Lactato a las 6 horas fue 2.4 mmol/L

**TABLA 6.**  
*PARÁMETROS MACRO HEMODINÁMICOS Y MICRO DINÁMICOS EN RELACIÓN A MORTALIDAD.*

<b>Mortalidad según los parámetros macro-hemodinámicos y micro-perfusión.</b>							
Parametros Macrodinamicos y microdinamicos	TAM >65 mmHg	Indice Cardiaco 3.9+/-1.9 Lts/min	PVC 8 – 12 mmHg	Bicarbonato	Depuracion de Lactato > 10%	Saturacion Venosa Central >70 %	Delta de PCO2 <6 mmHg
<b>Mortalidad en Terapia intensiva</b>	34.1%	34.95%	55.6%	37.7%	25.4% ( <i>p:0.001</i> )	34.1%	31.5% (0.20)
<b>Mortalidad a los 28 días</b>	46.8% ( <i>p:0.46</i> )	43.08% ( <i>p:0.80</i> )	66.7% ( <i>p:0.12</i> )	52%	37.3% ( <i>p:0.001</i> )	43.9% ( <i>p=0.20</i> )	44.6% ( <i>p:0.19</i> )

Fuente: Hospital Carlos Andrade Marin/ Área de Cuidados Intensivos .Realizado por: Moran Puerta Nelson Adria & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel

#### **6.4: ANÁLISIS GRUPOS CONJUNTOS DE SATURACIÓN VENOSA CENTRAL CON GRADIENTE DE PCO<sub>2</sub>.**

Luego de 6 horas de reanimación inicial en el Área de Cuidados Intensivos, dividimos a los pacientes en 4 Subgrupos basado en ScvO<sub>2</sub> y Δ pCO<sub>2</sub> con el objetivo de comparar los desenlaces fatales:

1. ScvO<sub>2</sub> <70% y Δ pCO<sub>2</sub> ≥6 mm Hg
2. ScvO<sub>2</sub> ≥70% y Δ pCO<sub>2</sub> ≥6 mm Hg
3. ScvO<sub>2</sub> <70% y Δ pCO<sub>2</sub> <6mm Hg
4. ScvO<sub>2</sub> ≥ 70% y Δ pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg

#### **Mortalidad en Cuidados Intensivos:**

**Grupo 1: (10) 52.6%, Grupo 2: (8) 53.8%, Grupo 3: (8) 34.8%, Grupo 4: (20) 30.3%.**

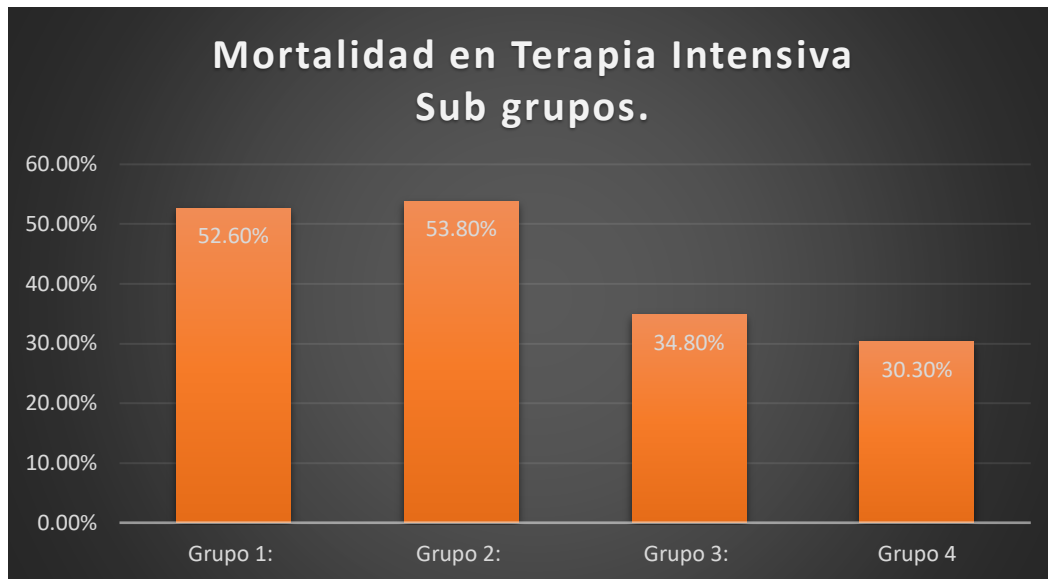


FIGURA 7. MORTALIDAD EN TERAPIA INTENSIVA POR SUBGRUPOS.

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018-Jun-2019.

**Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel.

**Mortalidad a los 28 días:** Grupo 1: 63.2% (12), Grupo 2: 53.3% (8), Grupo 3: 47.8% (11), Grupo 4: 42.4% (28).

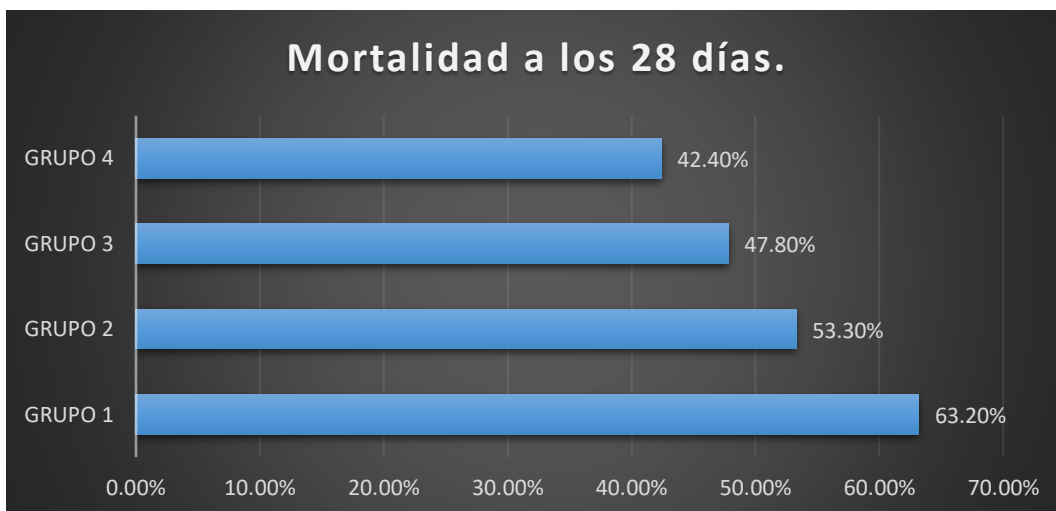


FIGURA 8. MORTALIDAD A LOS 28 DÍAS SEGÚN SUBGRUPOS.

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019. **Realizados por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel.

Solo hubo diferencia significativa entre los subgrupo 1 y 4 por lo cual se analizó sus variables. En el grupo 1 (ScvO2 < 70% and  $\Delta$ PCO2  $\geq$ 6) el tiempo medio de supervida fue de 14 días ( IC 9.2- 18.8) en comparación con el grupo 4 ScvO2  $\geq$ 70% and  $\Delta$ -pCO2 <6 mm Hg con un tiempo de 21.8 días (IC 19.6-24) prueba de Mantel Cox resulto con significancia estadística ( Valor p: 0.005)

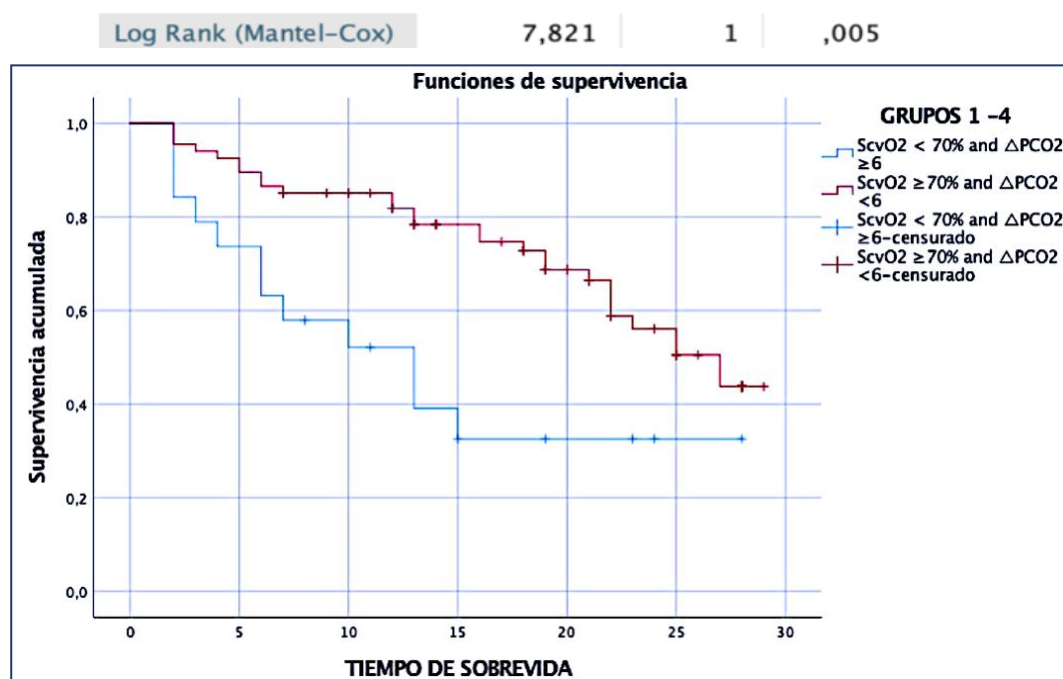


FIGURA 9. KAPLAN MAYER DE SUPERVIVENCIA A LOS 28 DÍAS GRUPOS 1 Y 4.  
**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019.  
**Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel

**Análisis entre Subgrupos 1 y 4 en comparación a otras variables.**

**Características Basales:** Al realizar el análisis de los subgrupos 1 y 4, al ingreso solo hubo diferencia estadística en el valor de saturación venosa central (Grupo1: 62.71+/-8.4 grupo 4:74.40+/-9.4 p:0.00) en el resto de variables macro y micro-dinámicas no se estableció diferencias

**TABLA 7.****COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS BASALES DE SUBGRUPOS 1 Y 4.**

	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 4</b>	<b>P</b>
<b>TAM mmHg</b>	73.21+/-17	73.63+/-13	.91
<b>PVC mmHg</b>	10.12+/- 3.3	8.71+/-4.4	.654
<b>Lactato mmol/l</b>	4.45+/-4,3	3.30+/-1.5	0.72
<b>Bicarbonato</b>	16.45+/-3.4	18.973+/- 4.2	0.17
<b>SVcO2%</b>	62.71+/-8.4	74.40+/-9.4	0.00
<b>Score SOFA ingreso</b>	11.57+/-3.2	11.03+/-2.9	0.48

Fuente: **Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019.**  
Realizado por: **Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Emmanuel**

**Análisis luego de la reanimación:** En el análisis de los subgrupos 1 y 4 se observó: en cuanto a variables macro-dinámicas el grupo 4 alcanzó el objetivo de tensión arterial media (TAM) en el 90% en comparación con el grupo 1 quienes solo en un 73.3% (*valor p:0.01*). En relación al índice cardiaco el grupo 4 tuvo mayor valor de índice cardiaco que los pacientes del grupo 1 con significancia estadística (2,96+/-0.71 L/min/m<sup>2</sup>, 4,49+/-1.81 L/min/m<sup>2</sup> *valor p: 0.002*).

En las variables micro-dinámicas posterior a la reanimación, el grupo 4 presentó mayor frecuencia de depuración de lactato sérico que el grupo 1 pero sin significancia estadística. Existió significancia estadística en los demás valores comparados entre grupos gradiente de pCO<sub>2</sub> (*valor p:0.001*), valor de saturación venosa central (*valor p: 0.001*) y bicarbonato (*valor p:0.02*)

En relación a necesidad de soportes orgánicos no hubo diferencia. Pero en el Grupo 1, obtuvo una media de SOFA mayor que el grupo 4 con *valor de p: 0.030*.

La mortalidad tanto en terapia intensiva como a los 28 días fue menor en el grupo 4. Pero solo se reflejó significancia estadística a los 28 días con 63,2% para el grupo 1 y 42,4% para el grupo 4 (*valor p:0.05*).

TABLA 8.

ANÁLISIS BIVARIADO DE GRUPOS 1 Y 4 LUEGO DE LA REANIMACIÓN.

	Grupo 1	Grupo 4	P
TAM			
>65 mmHg	73.3%	90%	.01
PVC 8- 12 mmHg	37.50	46.4%	.654
Índice cardiaco a las 6 horas	2.96+/-0.71	4.49+/-1.8	.002
Depuración de Lactato >10%	38.9%	54.1%	.25
Lactato a las 6 horas	4.42+/-3.7	3.11+/-2.2	0.06
Bicarbonato mmol/L	16.43+/-4.7	18.973+/- 4.2	0.02
SVcO <sub>2</sub> % a las 6 horas	59.67+/-7.1	78.48+/-5	0.001
Delta de PCO <sub>2</sub> a las 6 horas	8.66+/- 2.8	4.65 +/- 1.37	0.001
Necesidad de soporte adicional	89.5%	79.1%	0.56
Ventilación Mecánica	84.2%	77.6%	0.53
Transfusión	26.3%	35.8%	0.43
TSR	263%	23.9%	0.82
Doble vasopresor	36.8%	26.9%	0.39
Inotrópico	15.8%	10.4%	0.52
SOFA a las 48 horas	11.68 +/-5.3	8.85 +/-4.6	0.03
Estancia en Terapia intensiva (Promedio)	8.58	11.57	0.21
Tiempo de Defunción (Días)	11.11+/-7.9	17.85+/-8.3	0.02
Mortalidad a los Terapia intensiva	52.6%	30.3%	0.066
Mortalidad a los 28 días	63.2%	42.4%	0.05

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019. **Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Emmanuel.

**Análisis entre grupos 2 y 4.**

Particularmente estuvimos interesados en el análisis de las diferencias entre el grupo 2 (ScvO<sub>2</sub> de  $\geq 70\%$   $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> fue  $\geq 6$ mmHg) y el grupo 4 (ScvO<sub>2</sub> de  $\geq 70\%$   $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> < 6mmHg) debido a que ambos comparten la ScvO<sub>2</sub> de  $\geq 70\%$  luego de las 6 horas, pero la diferencia está entre el objetivo de  $\Delta$ -PCO<sub>2</sub> (<6 o  $\geq 6$ mmHg), ya en que en teoría los que no cumplen el objetivo de <6 mmHg podrían estar hipo-reanimados.

*En las características, no encontramos diferencias significativas.*

**TABLA 9.****ANÁLISIS BIVARIADO DE SUBGRUPOS 2 Y 4 LUEGO DE 6 HORAS DE REANIMACIÓN**

	<b>Grupo 2</b>	<b>Grupo 4</b>	<b>P</b>
<b>TAM</b>			.28
<65 mmHg	14.2%	6.1%	
>65 mmHg	85.7%	93.9%	
<b>PVC 8- 12 mmHg</b>	55%	51%	.84
<b>Depuración de Lactato &gt;10%</b>	38.5%	53%	.33
<b>Lactato a las 6 horas (mmol/L)</b>	3.3+/-2.1	3.11+/-2.2	0.77
<b>Bicarbonato (mmol/L)</b>	19,4+/-3.8	18,9+/- 4.1	0.69
<b>SVcO2% a las 6 horas</b>	75,2+/-4.4	78.4+/-5	0.07
<b>Delta de PCO2 a las 6 horas (mm Hg)</b>	7.01+/- 1.37	4.01 +/- 1.09.	0.03
<b>Necesidad de soporte adicional</b>	85,7%	80.3%	0.56
<b>Ventilación Mecanica</b>	92,8%	77.8%	0.22
<b>Transfusión</b>	28,5%	36.3%	0.57
<b>TSR</b>	42,8%	24.2%	0.15
<b>Doble vasopresor</b>	50%	27.3%	0.96
<b>SOFA a las 48 horas</b>	10,9+/-4.1	8.8+/-4.6	0.12
<b>Estancia en Terapia intensiva (Promedio)</b>	14.4	11.6	0.37
<b>Mortalidad a los Terapia intensiva</b>	50%	30.3%	0.19
<b>Mortalidad a los 28 días</b>	50%	42.4%	0.64

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019. **Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel

### **6.5: ANÁLISIS ENTRE LACTATO (PATRÓN DE ORO) Y GRUPO 4 CON MORTALIDAD.**

Al comparar la hipótesis con el patrón de Oro elegido para el estudio depuración de lactato >10 % en 6 horas, la mortalidad al alcanzar este objetivo es mucho menor tanto en terapia intensiva como a los 28 días con 25.4% (*OR: 0.28*) (*IC:0.13-0.63 p:0.00*) *RAR: 29%* y 37.3% (*OR: 0.54*) (*IC:0.3 -1 p:0.03*) *RAR:14%*.. Mientras que, en relación al cumplimiento de la combinación de saturación venosa central y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> determinó una mortalidad en cuidados intensivos 30.3% (*OR: 0.54; IC: 0.26-1.12*) *RAR: 15%* con valor *p:0.097* y Mortalidad a los 28 días de 42.4% (*OR: 0.62; IC 0.30-1.27*) *RAR:12%* con valor *p: 0.18*.

**TABLA 10.**

**LACTATO VERSUS COMBINACIÓN VENOSA CENTRAL >70% Y GRADIENTE DE CO<sub>2</sub> > 6 Y MORTALIDAD**

	Mortalidad General %	Depuración de lactato >10%	ScvO <sub>2</sub> de ≥70% Δ PCO <sub>2</sub> < 6mmHg
Mortalidad en Terapia intensiva	37.4%	25.4% (OR: 0.28) (IC:0.13-0.63) (p:0.00) RAR: 29%	30.3% (OR: 0.54) (IC:0.26-1.12) (p:0.097) RAR: 15%
Mortalidad a los 28 días	48%	37.3% (OR: 0.54) (IC:0.3 -1) (p:0.03) RAR:14%	42.4% (OR: 0.62) (IC:0.30 -1.27) (p:0.18) RAR: 12%
Fuente: Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019. Realizado por: Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Emmanuel			

### **6.6: ANÁLISIS DE PROGRESIÓN DE FALLOS ORGÁNICOS Y SOPORTES EN RELACIÓN A LA COMBINACIÓN DE SATURACIÓN VENOSA CENTRAL CON GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE PCO<sub>2</sub> Y LACTATO (PATRÓN DE ORO).**

En esta parte destacamos, que al comparar entre los objetivos de combinación de Saturación venosa central y gradiente de CO<sub>2</sub> que se hayan cumplido o no. Observamos diferencia estadística en el desarrollo de fallo orgánico, según la media de escala de SOFA entre los individuos que obtuvieron ScvO<sub>2</sub>>70% /Δ-pCO<sub>2</sub>< 6 mm Hg: SOFA (media): 8.85 versus individuos que no cumplieron objetivo Escala de SOFA (media): 10.78 con *valor p*: 0.028. En cuanto a la necesidad añadida de soportes existe menor necesidad porcentual en los que cumplieron los objetivos, sobre todo con el doble soporte vasopresor, pero, no hay confiabilidad estadística.

El aclaramiento del Lactato o no, determina con confiabilidad estadística la necesidad e de ventilación mecánica (*valor p*: 0.035), transfusiones (*valor p*:0.025), terapia con doble soporte vasopresor (*valor p*: 0.005) como el desarrollo de Fallo orgánico (*valor p*: 0.007).

*TABLA 11.*  
**PROGRESIÓN DE FALLOS ORGÁNICOS Y SOPORTES EN RELACIÓN A LA COMBINACIÓN VENOSA CENTRAL CON EL GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE PCO<sub>2</sub> Y LACTATO.**

	<b>Población General</b>	<b>ScvO<sub>2</sub>/ΔPCO<sub>2</sub> Objetivo No Cumplido</b>	<b>ScvO<sub>2</sub> ≥70% &amp; ΔpCO<sub>2</sub> &lt;6</b>	<b>p</b>	<b>Depuración de Lactato &lt; 10%</b>	<b>Depuración de Lactato &gt;10%</b>	<b>p</b>
<b>Necesidad de Soporte Adicional.</b>	82.1%	87.3%	77.9%	0.328	91%	76%	0.096
<b>Ventilación Mecánica.</b>	76.4%	76.4%	76.5%	0.98	87.3%	77.2%	0.035
<b>Transfusiones</b>	33%	34.5%	35.3%	0.43	45.5%	25.4%	0.025
<b>Terapia de sustitución renal</b>	77.2%	27.3%	23.5.3%	0.63	30.9%	23.7%	0.38
<b>Doble Soporte Vasopresor</b>	33.3%	41.8%	26.5%	0.07	49.1%	23.7%	0.005
<b>Escala de SOFA a las 48 horas.</b>		10.78+/-4.93	8.85+/-4.65	0.028	11.25+/-4.9	8.8+/-4.3	0.007

**Fuente:** Hospital Carlos Andrade Marin/Área de Cuidados Intensivos Nov-2018 a Jun-2019. **Realizado por:** Moran Puerta Nelson Adrian & Gonzabay Campos Heinert Enmanuel

## CAPITULO V – DISCUSIÓN

**Perfil Epidemiológico de la población estudiada:** En este trabajo con sujetos de choque séptico según los criterios de *sepsis-3* (Singer et al., 2016). Se observan datos clínicos-demográficos equiparables a otras poblaciones como: la edad media de 65 años, la afectación mayoritaria al sexo masculino en una relación cercana 2:1, la fuente de infección con mayor frecuencia fue la pulmonar (44%), abdominal (32.5%) y urinaria (14%) (Brun-Buisson et al., 2004; Carrillo Esper et al., 2009; Dougnac L et al., 2007; Martin et al., 2003; Ramos et al., 2018).

El 72% de los sujetos presentaron al menos 1 comorbilidad de ellas, la más frecuentes fueron Hipertensión esencial, Tumor solido y Diabetes Mellitus dato relacionado a la presencia de estas mismas comorbilidades en comparación al perfil epidemiológico local, así como publicaciones de publicaciones internacionales (Brun-Buisson et al., 2004; Cheng et al., 2007; Martin et al., 2003; Ramos et al., 2018; Vincent et al., 2009).

El tipo de infección fue en su mayor proporción comunitaria, así como otros trabajos. Sin embargo, se encontró que el 48% es de origen nosocomial mientras que otros trabajos tan solo es 16% (Esteban et al., 2007). Este dato podría influir en los resultados ya que las infecciones nosocomiales se encuentra propiciadas por gérmenes más agresivos que no fueron motivo de estudio (Vincent et al., 2009).

La Escala de SOFA observamos una mediana de 11 puntos mientras que en otras publicaciones se encuentran entre 7-9 puntos (Brun-Buisson et al., 2004; Cheng et al., 2007; Vincent et al., 2009). En este mismo sentido, el 82% de la población tuvo la necesidad de añadir otro soporte aparte de la norepinefrina como ventilación mecánica, terapia de remplazo renal o administración de hemoderivados, en tanto que otros trabajos registran esta necesidad hasta 62% de sus participantes (Vincent et al., 2009). Esto podría explicarse por dos razones: la primera porque el perfil epidemiológico se encuentra basados bajo los conceptos de *sepsis-2* y la segunda porque los perfiles epidemiológicos incluyen sepsis y choque séptico en conjunto.

La mortalidad general en cuidados intensivos en este trabajo fue 37.4% y 48% a los 28 días; ligeramente superior (> 4%) al reportado en 2018 probablemente porque al anterior registro esta basado en definiciones de *sepsis-2* (Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, 2011; M. M. Levy et al., 2003; Ramos et al., 2018). El argumento esta basado en los hallazgos de Shankar-Hari (2016), quien reportó una mortalidad del 30% en pacientes con hipotensión resistente a líquidos pero sin influencia de la medida del lactato mientras que la hipotensión mas la influencia del lactato su mortalidad es de 42% y es como se basa el desarrollo de este trabajo (Shankar-Hari et al., 2016). En todo caso, la mortalidad se encuentra en los márgenes descritos por múltiples investigaciones (Brun-Buisson et al., 2004; Carrillo Esper et al., 2009; Cheng et al., 2007; Dougnac L et al., 2007; Esteban et al., 2007; Finfer et al., 2004; Harrison et al., 2006; Martin et al., 2003; Silva et al., 2004; van Gestel et al., 2004; Vincent et al., 2009).

**Combinación de Saturación venosa central y gradiente venoso-arterial de CO<sub>2</sub> y mortalidad.** Este trabajo tuvo como **objetivo principal** presentar a la combinación de saturación venosa central y gradiente de CO<sub>2</sub> como una alternativa en la evaluación del choque séptico y su desenlace principalmente en la fase posterior a la resucitación, porque es el momento en cual se expresa la disfunción circulatoria, sus mecanismos son más complejos y la interpretación en la practica clínica llega ser un arte médico. Entonces, destacamos lo siguiente:

**-Grupo 1:** En el cual no se cumplió ninguno de los objetivos, sus resultados son los más desalentadores. Este resultado tiene dos sustentos: (1): Fisiopatológico: En donde la saturación venosa central disminuida nos refleja deficiente transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) que puede estar causado aún por un estado de hipovolemia, vasodilatación, depresión miocárdica o del incremento de la demanda metabólica (E. P. Rivers et al., 2015). Él gradiente venoso-arterial amplio podría consolidar la información de hipovolemia o depresión miocárdica asociado a la sepsis, finalizando en déficit en el transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>), pero además refleja un estado de hipoxia tisular secundario a la producción excesiva de hidrógeno causada por la amplia demanda y las anormalidades del flujo (Jihad Mallat, 2016; Nevière, Chagnon, Teboul, Vallet, & Wattel, 2002; Randall & Cohen, 1966; von Planta, Weil, Gazmuri, Bisera, & Rackow, 1989). (2): Evidencia: existe clara evidencia que un valor de saturación venosa central disminuida y gradiente venoso-arterial de pCO<sub>2</sub> elevado en pacientes sépticos se asocian a desfavorables resultados (Boulain et al., 2014; Jihad Mallat et al., 2014; Vallée et al., 2008; Van Beest et al., 2013). Así como su combinación conjunta se registra en un mortalidad del 50% a los 28 días (Du et al., 2013).

**-Grupo 2:** Es el grupo en cual se cumplió el objetivo de saturación venosa central > 70%, pero sin lograr el objetivo de gradiente de pCO<sub>2</sub> y sus resultados han sido desfavorables. Esto podría interpretarse de la siguiente forma: (1) Fisiopatología: según los valores de saturación venosa, podríamos interpretar que son pacientes sin déficit de transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) (K. G. M. Reinhart, 2006). Pero, al presentar una brecha de pCO<sub>2</sub> amplia nos ha llevado a pensar que su trastorno fisiopatológico esta envuelto en la incapacidad de la célula de aprovechar el oxígeno causado alteraciones del flujo microvascular, disfunción mitocondrial, reprogramación celular y fenómeno de estancamiento circulatorio que en conjunto lo podríamos llamar hipoxia citopática (Brealey et al., 2002, 2004; Carré et al., 2010; Cuzzocrea et al., 2006; De Backer et al., 2014; Ince, 2014). (2) Evidencia: Hay evidencia como los estudios ARISE, PROMISE & ProCESS no han descrito beneficio con los valores de saturación venosa central > 70% como también hay autores como Pope (2010) o Textoris (2011) reportaron que niveles altos de saturación de oxígeno se asociación a mayor mortalidad (Boulain et al., 2014; Osborn, 2017; Textoris et al., 2011). Por lo tanto, el obtener niveles óptimos de venosa central por si sola, no asegura un desenlace favorable, corroborado en este trabajo y la investigación de Wei Du (2013) con una mortalidad a los 28 días de 53% y 56% respectivamente (Du et al., 2013).

**-Grupo 3:** Es un grupo en el cual se ha cumplido el objetivo de gradiente de pCO<sub>2</sub>, pero la saturación venosa central no llegó a su objetivo. Su desenlace es mejor en comparación a los grupos 1 y 2 pero no llega ser mejor que la población general. Este evento puede explicarse porque la brecha de pCO<sub>2</sub> tiene sus limitaciones en identificar hipoxia tisular, sobretodo en los sujetos con mecanismo de hipoxia-hipóxica, es decir aquellos sujetos que tiene concentración de oxígeno inadecuada, pero flujo preservado manifestándose clínicamente con niveles de saturación de oxígeno disminuido para compensar la demanda metabólica celular pero gradiente disminuido porque el flujo es suficiente para aclarar la brecha de CO<sub>2</sub> venoso-arterial (Grundler et al., 1986; Jihad Mallat, 2016). Por aquello, existe evidencia que el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> con brecha estrecha disminuye la mortalidad, pero solo pocos trabajos han demostrado sea estadísticamente significativa (Jihad Mallat et al., 2014; Vallée et al., 2008; Van Beest et al., 2013). En conclusión, el gradiente de pCO<sub>2</sub> por si sola no determina resultados favorables contundentemente. Comparado con estudio de Wei Du (2011) su mortalidad a los 28 días fue 50% y este 48% (Du et al., 2013).

**-Grupo 4:** Es el grupo donde se cumplió los objetivos de reanimación y sus resultados son favorables sobretodo mortalidad en cuidados intensivos que fue de 30% y en comparación al grupo número 1 existe una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad. Podríamos especular que fisiológicamente este grupo no tuvo déficit en el transporte de oxígeno, sus demandas metabólicas han sido compensadas y flujo micro-circulatorio se encuentre optimizado. Pero comparación al trabajo de Wei Du (2011), nuestra mortalidad a los 28 días fue mayor (42% vs 16%) probablemente porque el diseño de estos trabajos son distintos el estudio de Wei Du, fue retrospectivo, la cantidad de pacientes fue mayor y la protocolización de manejo no fue estandarizada; además este grupo mostró existió diferencia estadísticamente significativa entre grupo 1 pero sobretodo grupo 2 (  $SvcO_2 > 70\% / \Delta -pCO_2 < 6 \text{ mmHg}$ ) y 4 (  $SvcO_2 > 70\% / \Delta -pCO_2 < 6$ ) en donde encontraron que el grupo 2 existió mayor uso de dopamina lo que pudo haber influenciado en el resultado según los autores (De Backer et al., 2010; Du et al., 2013). En todo caso, por nuestros hallazgos en comparación a la población general no podemos decir contundentemente que el cumplimiento de estos marcadores en conjunto determine una menor probabilidad de muerte (Mortalidad general 28 días: 48% versus 42.4% *valor p*: 0.18).

**Análisis entre la saturación venosa central en conjunto con el gradiente de  $pCO_2$  versus variables macro hemodinámicas.**

Luego de realizar un análisis de los grupos con mortalidad, consideramos importante tomar al grupo 1 y 4 en los cuales existe diferencia significativa en sus resultados, ya que de ellos podremos observar cambios en macro-hemodinámica que hayan influido en los resultados y que puedan ser considerados para la practica clínica.

Para iniciar podemos expresar que en los valores macro-hemodinámicos en la fase de pre resucitación son equiparables y no existe diferencia significativa, así como su mediana de escala de SOFA.

Pero en la fase posterior a la resucitación se observan algunas diferencias entre estos dos grupos que fueron estadísticamente significativas.

**Tensión arterial media:** Este parámetro ha sido estudiado por Varpula (2005), quien reportó que valores de tensión arterial media  $< 65$  mm Hg es un factor independiente de mortalidad con una curva ROC de 0.841 (Varpula et al., 2005). En esta investigación, observamos que en el grupo 4 el objetivo tensión arterial media (TAM  $> 65$  mmHg) se cumplió en un 90%. Mientras tanto, en el grupo 1 lo hace el 73% con valor  $p: 0.01$ . En consecuencia, podríamos pensar que este parámetro puede ser determinante en los desenlaces de los pacientes. Sin embargo, en su evaluación individual no fue estadísticamente significativa y la mortalidad a los 28 días fue de 46% (*valor p:0.46*). Por lo tanto, este parámetro por si solo no puede determinar el desenlace de los pacientes en choque.

**Índice Cardíaco:** Observamos que la media de índice cardíaco del grupo 4 es mayor al del grupo número 1 con un valor  $p:0.002$ , se podría pensar que influye en los resultados. Sin embargo, este resultado tiene sus limitaciones, ya que la medida de estas variables no fue estandarizada, fueron obtenidas por diferentes sistemas como ultrasonido tras-torácico en 22 participantes, 6 por sistema Floc-Trac/Vigileo y 95 basados en el principio de Fick. Cada una de ellas tiene limitaciones, por ejemplo el principio de Fick es simplemente un acople matemático, que ha sido estudiado en diversas condiciones clínicas determinando una pobre correlación y predicciones de débito cardíaco fiables solamente en el 50% de los casos (Lind, Skoog, & Mälstam, 1993; Ruokonen, Takala, & Uusaro, 1991; Vaughn & Puri, 1988). Sistema Floc-Trac/Vigileo esta basado en un algoritmo matemático que analiza el contorno de la presión de pulso, suponiendo que la parte sistólica de la curva es proporcional al volumen sistólico e inversamente proporcional a la complacencia arterial (Jozwiak, Monnet, & Teboul, 2018). En general, debe ser interpretado con precaución en sujetos con arritmias y cambios en tono vascular como choque séptico (Saugel & Vincent, 2018). Existe evidencia que menciona pobres resultados en pacientes en estado crítico y con error porcentual ponderado del 41% (Metzelder et al., 2011; Monnet et al., 2010; Peyton & Chong, 2010). Además, se ha demostrado la inexistencia de beneficio alguno de un índice cardíaco  $> 2,5$  Litros/min/m<sup>2</sup> o niveles supra fisiológicos (Gattinoni et al., 1995; Hayes M, 1994; Tuschmidt et al., 1992). En contraste, a los hallazgos encontrados de esta investigación entre los sujetos de sobrevivientes y no sobrevivientes obtuvieron una media 3.9 L/min/m<sup>2</sup> con valor  $p=0.80$ . Es decir, este parámetro no pudo haber incidido de forma importante los resultados.

## **Análisis de la mortalidad de saturación venosa central en conjunto con el gradiente de pCO<sub>2</sub> versus Lactato:**

**Lactato:** Al realizar el análisis de este biomarcador consideramos importante hablar sobre el comportamiento entre los grupos (1 y 4). Además, contrastar el aclaramiento de este biomarcador con el grupo que cumplió los dos objetivos posteriores a la resucitación.

Para iniciar, podemos observar que el grupo 1 a las 0 horas presenta media de 4.45 mol/L versus 3.30 mmol/L del grupo 4. A las 6 horas la cinética del lactato es aclarado (> 10% en 6 horas) para el grupo 1: 38%, grupo 2: 38% de los casos mientras que para grupo 4 se aclaró en el 54% de los casos. Esto propicio que luego de la resucitación esta diferencia sea significativa entre los grupos número 1 y 4 (4.42 versus 3.11; valor  $p=0.02$ ). Dato estadístico no menor, ya que corrobora los resultados de Wei Du (2013).

Al comparar el Lactato con la población general y grupo 4, observamos que las personas que aclararon el lactato > 10% su mortalidad en cuidados intensivos fue menor con un valor de  $p = < 0.05$  y con una reducción absoluta de riesgo de (RAR) 14%. Es un hallazgo secundario que determina que el aclaramiento del lactato es mejor predictor de supervivencia como lo han hecho series anteriores (Casserly et al., 2015; Gu, Wang, Bakker, Tang, & Liu, 2014; Scott, Antonaglia, Guiotto, Paladino, & Schiraldi, 2010).

### **Análisis entre la relación de desarrollar fallo orgánico, soportes y la combinación de saturación venosa central más el gradiente de CO<sub>2</sub>.**

La combinación entre la saturación venosa central y gradiente venoso arterial en conjunto en el estudio de Du no demostró predecir Fallo orgánico (Grupo 2: APACHE score: 21.8 Grupo 4: APACHE score: 19.1 *valor p:0.148*) probablemente por la escala utilizado (Du et al., 2013). En tanto que, en esta investigación, si observamos diferencia significativa para los pacientes que cumplieron la meta, obtuvimos una media de SOFA media de 8.85 puntos versus 10.78 en la población que no alcanzó la meta con *valor p: 0.028* y de igual forma en el análisis Subgrupo entre 1-4 si se observó diferencia entre los valores de SOFA (11.6 vs 8.85) con significancia estadística (*valor p: < 0.05*) hallazgo que queda como recomendación en la práctica clínica y podría correlacionarse al trabajo de Ospina-Tascón (2013) quien observó escalas de SOFA mayores en los pacientes que presentaron gradiente de CO<sub>2</sub> persistentemente elevados (G Ospina-Tascon et al., 2013).

En contraste, el aclaramiento del Lactato > 10% se asocia a un menor desarrollo de Fallo orgánico medido por SOFA (8.8Versus 11.2) con valor p : 0.007. Así mismo lo señalan otros trabajos como el realizado por Jansen (2009) que refiere incluso hay correlación entre sub-scores como Cardiovascular, Respiratorio, Coagulación y Renal (Jansen, van Bommel, Woodward, Mulder, & Bakker, 2009).

**Días de estancia Hospitalaria y Cuidados Intensivos:** Este parámetro fue un objetivo secundario con la intención de determinar si obtener el cumplimiento de los dos objetivos determina una menor estancia lo que significa un ahorro económico. Sin embargo, la estancia en cuidados intensivos promedio es 11 días sin que exista diferencia con hallazgos previos y el estudio realizado en Bejín (Du et al., 2013; Ramos et al., 2018)

## CAPÍTULO VI CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1 CONCLUSIONES

#### Primario:

1. La combinación de Saturación central conjuntamente con el gradiente de presión parcial de CO<sub>2</sub> **no es** un predictor confiable de mortalidades pacientes adultos con choque séptico en el Área de cuidado intensivo del Hospital Carlos Andrade Marín.
2. La combinación de Saturación central conjuntamente con el gradiente de presión parcial de CO<sub>2</sub> **es** un predictor confiable de gravedad a las 48 horas en pacientes adultos con choque séptico en el Área de cuidado intensivo del Hospital Carlos Andrade Marín.

#### Secundarias:

3. La población del Área de cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín es equiparable en cuanto edad, género, comorbilidades a otras poblaciones. Pero, el registro de Fallo orgánica medido por SOFA es mayor en comparación a otros estudios internacionales.
4. La combinación de la saturación venosa central < 70% y gradiente de pCO<sub>2</sub> > 6 mmHg se asocia una mayor mortalidad y gravedad en comparación a pacientes que no logran el cumplimiento de estos dos parámetros.
5. Los marcadores macro dinámicos (Tensión arterial e índice cardiaco) no inciden en la mortalidad de los pacientes con choque séptico luego de una reanimación inicial en el Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín.
6. El Lactato es un predictor confiable de mortalidad y gravedad en pacientes adultos con choque séptico en el Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín.
7. Los resultados de la combinación la saturación venosa central y gradiente de pCO<sub>2</sub> no inciden en la estancia en el Área de Cuidados Intensivos del Hospital Andrade Marín.

## **6.2 RECOMENDACIONES:**

### **Práctica Clínica:**

- Por los hallazgos encontrados y antecedentes bibliográficos consideramos que el lactato es un predictor confiable para determinar el desenlace de los pacientes en estado de Choque séptico y contar con este marcador es muy importante en la práctica clínica. Pero, si bien los resultados obtenidos en este trabajo no fueron estadísticamente significativos, en cuanto a mortalidad, creemos que debe ser un complemento en la evaluación de los pacientes con el fin reducir las limitaciones que presenta el Lactato.

### **Futuras Investigaciones:**

1. Recomendamos el desarrollo de trabajo multi-céntrico, protocolizado con el objeto de que exista mayor número de participantes y adquiera validez externa.
2. Recomendamos la investigación en grupos específicos como población onco-hematológicas.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

Ait-Oufella, H., Lemoinne, S., Boelle, P. Y., Galbois, A., Baudel, J. L., Lemant, J., ...

Offenstadt, G. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 37(5), 801–807. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidlicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. R.

(2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Critical Care Medicine*, 29(7), 1303–1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>

- Asfar, P., Meziari, F., Hamel, J.-F., Grelon, F., Megarbane, B., Anguel, N., ... Radermacher, P. (2014). High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 370(17), 1583–1593.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>
- Bailey, M., Bellomo, R., Peter, A., Cooper, D. J., Higgins, A. M., Hold-, A., ... Inten-, N. Z. (2014). Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1496–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
- Bakker, J., Vincent, J. L., Gris, P., Leon, M., Coffernils, M., & Kahn, R. J. (1992). Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*, 101(2), 509–515.  
<https://doi.org/10.1378/chest.101.2.509>
- Barnato, A. E., Alexander, S. L., Linde-Zwirble, W. T., & Angus, D. C. (2008). Racial variation in the incidence, care, and outcomes of severe sepsis: analysis of population, patient, and hospital characteristics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(3), 279–284. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-480OC>
- Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Gulliermo; Guerrero, F. (2011). *Protocolo de Sepsis severa y Choque Septico*. Retrieved from  
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbXndGluZmVjY2lvbmVzc2Vwc2lzdWNpaGNhbXxneDoyNjIIMGYzNDY5YmFjN2I3>
- Bernard, G. R., Wheeler, A. P., Russell, J. A., Schein, R., Summer, W. R., Steinberg, K. P., ... Swindell, B. B. (1997). The Effects of Ibuprofen on the Physiology and Survival of Patients with Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 336(13), 912–918.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199703273361303>

- Boerma, E. C., Kuiper, M. A., Kingma, W. P., Egbers, P. H., Gerritsen, R. T., & Ince, C. (2008). Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Medicine*, 34(7), 1294–1298. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1007-x>
- Boulain, T., Garot, D., Vignon, P., Lascarrou, J.-B., Desachy, A., Botoc, V., ... Dequin, P. F. (2014). 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 (London, England)*, 18(6), 609. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0609-7>
- Bourgoin, A., Leone, M., Delmas, A., Garnier, F., Albanèse, J., & Martin, C. (2005). Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Critical Care Medicine*, 33(4), 780–786. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000157788.20591.23>
- Brealey, D., Brand, M., Hargreaves, I., Heales, S., Land, J., Smolenski, R., ... Singer, M. (2002). Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*, 360(9328), 219–223. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09459-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09459-X)
- Brealey, D., Karyampudi, S., Jacques, T. S., Novelli, M., Stidwill, R., Taylor, V., ... Singer, M. (2004). Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(3), R491–R497. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00432.2003>
- Brooks, G A. (2000). Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 32(4), 790–799. <https://doi.org/10.1097/00005768-200004000-00011>

- Brooks, George A. (2007). Lactate: link between glycolytic and oxidative metabolism. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 37(4–5), 341–343. <https://doi.org/10.2165/00007256-200737040-00017>
- Brooks, George A. (2009). Cell-cell and intracellular lactate shuttles. *The Journal of Physiology*, 587(23), 5591–5600. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.178350>
- Brun-Buisson, C., Meshaka, P., Pinton, P., & Vallet, B. (2004). EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 30(4), 580–588. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2121-4>
- Campisi, L., Brau, F., & Glaichenhaus, N. (2008, February). Imaging host-pathogen interactions. *Immunological Reviews*, Vol. 221, pp. 188–199. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00586.x>
- Carré, J. E., Orban, J.-C., Re, L., Felsmann, K., Iffert, W., Bauer, M., ... Singer, M. (2010). Survival in Critical Illness Is Associated with Early Activation of Mitochondrial Biogenesis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), 745–751. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0326OC>
- Carrillo Esper, R., Carrillo Córdova, J. R., & Carrillo Córdova, L. D. (2009). Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cirugía y Cirujanos*, 77(4), 301–308. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc094h.pdf>
- Casserly, B., Phillips, G. S., Schorr, C., Dellinger, R. P., Townsend, S. R., Osborn, T. M., ... Levy, M. M. (2015). Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Critical Care Medicine*, 43(3), 567–573. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000742>

- Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., ... Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, 40(12), 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
- Cevallos, Cristian; Guerrero, F. (2012). *Protocolo de Monitorización en el paciente con Shock*. Retrieved from <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbmVjY2lvc2Vzc2Vwc2lzdWNpaGNhbXxneDo1YWJmNWE0NjZjNDBiNmQ0>
- Chawla, L. S., Zia, H., Gutierrez, G., Katz, N. M., Seneff, M. G., & Shah, M. (2004). Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, 126(6), 1891–1896. <https://doi.org/10.1378/chest.126.6.1891>
- Cheng, B., Xie, G., Yao, S., Wu, X., Guo, Q., Gu, M., ... Fang, X. (2007). Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Critical Care Medicine*, 35(11), 2538–2546. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000284492.30800.00>
- Cinel, I., & Opal, S. M. (2009). Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer\*. *Critical Care Medicine*, 37(1), 291–304. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819267fb>
- Claire-Del Granado, R., & Mehta, R. L. (2016). Fluid overload in the ICU: Evaluation and management. *BMC Nephrology*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>
- Collaborative Study Group on Perioperative ScvO<sub>2</sub> Monitoring. (2006). Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Critical Care (London, England)*, 10(6), R158. <https://doi.org/10.1186/cc5094>

- Connors, A. F., Speroff, T., Dawson, N. V., Thomas, C., Harrell, F. E., Wagner, D., ... Knaus, W. A. (1996). The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*, *276*(11), 889–897.  
<https://doi.org/10.1001/jama.276.11.889>
- Coquet, I., Pavie, J., Palmer, P., Barbier, F., Legriel, S., Mayaux, J., ... Azoulay, E. (2010). Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Critical Care (London, England)*, *14*(3), R107.  
<https://doi.org/10.1186/cc9056>
- Corrêa, T. D., Vuda, M., Takala, J., Djafarzadeh, S., Silva, E., & Jakob, S. M. (2013). Increasing mean arterial blood pressure in sepsis: effects on fluid balance, vasopressor load and renal function. *Critical Care (London, England)*, *17*(1), R21.  
<https://doi.org/10.1186/cc12495>
- Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Di Paola, R., Esposito, E., Macarthur, H., Matuschak, G. M., & Salvemini, D. (2006). A Role for Nitric Oxide-Mediated Peroxynitrite Formation in a Model of Endotoxin-Induced Shock. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *319*(1), 73–81. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.108100>
- Dahn, M. S., Lange, M. P., & Jacobs, L. A. (1988). Central mixed and splanchnic venous oxygen saturation monitoring. *Intensive Care Medicine*, *14*(4), 373–378.  
<https://doi.org/10.1007/bf00262891>
- Danai, P. A., Moss, M., Mannino, D. M., & Martin, G. S. (2006). The Epidemiology of Sepsis in Patients With Malignancy. *Chest*, *129*(6), 1432–1440.  
<https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1432>
- Davies, N. W. (1990). Modulation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature*, *343*(6256), 375–377. <https://doi.org/10.1038/343375a0>

- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., ... SOAP II Investigators. (2010). Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England Journal of Medicine*, 362(9), 779–789.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907118>
- De Backer, D., Orbegozo Cortes, D., Donadello, K., & Vincent, J.-L. (2014). Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*, 5(1), 73–79. <https://doi.org/10.4161/viru.26482>
- Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., ... Levy, M. M. (2004). Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, 30(4), 536–555. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>
- Diaztagle Fernández, J. J., Rodríguez Murcia, J. C., & Sprockel Díaz, J. J. (2017). La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática. *Medicina Intensiva*, 41(7), 401–410.  
<https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.03.008>
- Dougnac L, A., Mercado F, M., Cornejo R, R., Cariaga V, M., Hernández P, G., Andresen H, M., ... Castillo F, L. (2007). Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Revista Médica de Chile*, 135(5), 620–630. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872007000500010>
- Du, W., Liu, D.-W., Wang, X.-T., Long, Y., Chai, W.-Z., Zhou, X., & Rui, X. (2013). Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *Journal of Critical Care*, 28(6), 1110.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.07.049>

- Dubin, A., Pozo, M. O., Casabella, C. A., Pálizas, F., Murias, G., Moseinco, M. C., ... Ince, C. (2009). Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Critical Care (London, England)*, 13(3), R92. <https://doi.org/10.1186/cc7922>
- Dueñas, C., Ortíz, G., Mendoza, R., & Montes, L. (2016). *papel del lactato en UCI*. 31(1), 13–22.
- Dünser, M. W., Takala, J., Brunauer, A., & Bakker, J. (2013). Re-thinking resuscitation: leaving blood pressure cosmetics behind and moving forward to permissive hypotension and a tissue perfusion-based approach. *Critical Care (London, England)*, 17(5), 326. <https://doi.org/10.1186/cc12727>
- Dünser, M. W., Takala, J., Ulmer, H., Mayr, V. D., Luckner, G., Jochberger, S., ... Jakob, S. M. (2009). Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Medicine*, 35(7), 1225–1233. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1427-2>
- Elixhauser, A., Friedman, B., & Stranges, E. (2011). Septicemia in US hospitals, 2009. In *Agency for Healthcare Research and Quality* (Vol. 348). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65391/>
- Esteban, A., Frutos-Vivar, F., Ferguson, N. D., Peñuelas, O., Lorente, J. Á., Gordo, F., ... de Luna, R. R. (2007). Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward\*. *Critical Care Medicine*, 35(5), 1284–1289. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000260960.94300.DE>
- Finfer, S., Bellomo, R., Lipman, J., French, C., Dobb, G., & Myburgh, J. (2004). Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 30(4), 589–596. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2157-0>

- Fischer, U., Jänicke, R. U., & Schulze-Osthoff, K. (2003). Many cuts to ruin: a comprehensive update of caspase substrates. *Cell Death and Differentiation*, 10(1), 76–100. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401160>
- Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., ... International Forum of Acute Care Trialists. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259–272. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
- Gattinoni, L., Brazzi, L., Pelosi, P., Latini, R., Tognoni, G., Pesenti, A., & Fumagalli, R. (1995). A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *The New England Journal of Medicine*, 333(16), 1025–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331601>
- Girardin, E., Grau, G. E., Dayer, J. M., Roux-Lombard, P., & Lambert, P. H. (1988). Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *The New England Journal of Medicine*, 319(7), 397–400. <https://doi.org/10.1056/NEJM198808183190703>
- Goldman, R. H., Braniff, B., Harrison, D. C., & Spivack, A. P. (1968). The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Annals of Internal Medicine*, 68(6), 1280–1287. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-68-6-1280>
- Greenberg, J. A., Lennox, J. L., & Martin, G. S. (2012). Outcomes for critically ill patients with HIV and severe sepsis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Critical Care*, 27(1), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.08.015>

- Grissom, C. K., Morris, A. H., Lanken, P. N., Ancukiewicz, M., Orme, J. F., Schoenfeld, D. A., & Thompson, B. T. (2009). Association of physical examination with pulmonary artery catheter parameters in acute lung injury\*. *Critical Care Medicine*, 37(10), 2720–2726. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a59532>
- Grundler, W., Weil, M. H., & Rackow, E. C. (1986). Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation*, 74(5), 1071–1074. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1071>
- Gu, W.-J., Wang, F., Bakker, J., Tang, L., & Liu, J.-C. (2014). The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care (London, England)*, 18(5), 570. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0570-5>
- Gutierrez, G. (2004). A Mathematical Model of Tissue–Blood Carbon Dioxide Exchange during Hypoxia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(4), 525–533. <https://doi.org/10.1164/rccm.200305-702OC>
- Gutierrez, G., & Williams, J. D. (2009). The riddle of hyperlactatemia. *Critical Care (London, England)*, 13(4), 176. <https://doi.org/10.1186/cc7982>
- Harrison, D. A., Welch, C. A., & Eddleston, J. M. (2006). The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: Secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Critical Care*, 10(2), 1–10. <https://doi.org/10.1186/cc4854>
- Hasanin, A., Mukhtar, A., & Nassar, H. (2017). Perfusion indices revisited. *Journal of Intensive Care*, 5(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0220-5>
- Hayes M, et al. (1994). Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 331(8), 481.

- Hernández, G., & Teboul, J.-L. (2016). Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Medicine*, 42(10), 1621–1624.  
<https://doi.org/10.1007/s00134-016-4416-2>
- Hernandez, Glenn;, Bruhn, A., Castro, R., & Regueira, T. (2012). The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 18(3), 280–286.  
<https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283532c08>
- Hernandez, Glenn, Castro, R., Romero, C., de la Hoz, C., Angulo, D., Aranguiz, I., ... Bruhn, A. (2011). Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *Journal of Critical Care*, 26(4), 435.e9-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.09.007>
- Hernandez, Glenn, Pedreros, C., Veas, E., Bruhn, A., Romero, C., Rovegno, M., ... Ince, C. (2012). Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *Journal of Critical Care*, 27(3), 283–288.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.05.024>
- Huang, D. T. (2013). Harmonizing international trials of early goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock: Methodology of ProCESS, ARISE, and ProMISe. *Intensive Care Medicine*, 39(10), 1760–1775. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3024-7>
- Ince, C. (2005). The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care (London, England)*, 9 Suppl 4(SUPPL. 4), S13-9. <https://doi.org/10.1186/cc3753>
- Ince, C. (2014). The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Current Opinion in Critical Care*, 20(3), 301–308. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000091>

- Ince, C., Mayeux, P. R., Nguyen, T., Gomez, H., Kellum, J. A., Ospina-Tascón, G. A., ... De Backer, D. (2016). The endothelium in sepsis. *Shock*, *45*(3), 259–270.  
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
- Iskander, K. N., Osuchowski, M. F., Stearns-Kurosawa, D. J., Kurosawa, S., Stepien, D., Valentine, C., & Remick, D. G. (2013). Sepsis: Multiple Abnormalities, Heterogeneous Responses, and Evolving Understanding. *Physiological Reviews*, *93*(3), 1247–1288.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2012>
- James, J. H., Luchette, F. A., McCarter, F. D., & Fischer, J. E. (1999). Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*, *354*(9177), 505–508.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)91132-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)91132-1)
- Jansen, T. C., van Bommel, J., Woodward, R., Mulder, P. G. H., & Bakker, J. (2009). Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Critical Care Medicine*, *37*(8), 2369–2374.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a0f919>
- Japiassú, A. M., Amâncio, R. T., Mesquita, E. C., Medeiros, D. M., Bernal, H. B., Nunes, E. P., ... Bozza, F. A. (2010). Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Critical Care*, *14*(4), R152. <https://doi.org/10.1186/cc9221>
- Jhanji, S., Stirling, S., Patel, N., Hinds, C. J., & Pearse, R. M. (2009). The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Critical Care Medicine*, *37*(6), 1961–1966.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a1c>
- Jozwiak, M., Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2018). Pressure Waveform Analysis. *Anesthesia and Analgesia*, *126*(6), 1930–1933. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002527>

- Kang, Y. R., Um, S.-W., Koh, W.-J., Suh, G. Y., Chung, M. P., Kim, H., ... Jeon, K. (2011). Initial Lactate Level and Mortality in Septic Shock Patients with Hepatic Dysfunction. *Anaesthesia and Intensive Care*, 39(5), 862–867.  
<https://doi.org/10.1177/0310057X1103900510>
- Katz, S. D., Khan, T., Zeballos, G. A., Mathew, L., Potharlanka, P., Knecht, M., & Whelan, J. (1999). Decreased Activity of the  $\text{l-Arginine-Nitric Oxide}$  Metabolic Pathway in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation*, 99(16), 2113–2117.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.16.2113>
- Kaukonen, K.-M., Bailey, M., Pilcher, D., Cooper, D. J., & Bellomo, R. (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*, 372(17), 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- Keung, E. C., & Li, Q. (1991). Lactate activates ATP-sensitive potassium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 88(5), 1772–1777.  
<https://doi.org/10.1172/JCI115497>
- Kiyatkin, M. E., & Bakker, J. (2017). Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. *Current Opinion in Critical Care*, 1. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000423>
- Kopterides, P., Bonovas, S., Mavrou, I., Kostadima, E., Zakynthinos, E., & Armaganidis, A. (2009). Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock (Augusta, Ga.)*, 31(6), 561–567.  
<https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31818bb8d8>
- Kwan, A., Hubank, M., Rashid, A., Klein, N., & Peters, M. J. (2013). Transcriptional Instability during Evolving Sepsis May Limit Biomarker Based Risk Stratification. *PLoS ONE*, 8(3), e60501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060501>

- Lambden, S., Creagh-Brown, B. C., Hunt, J., Summers, C., & Forni, L. G. (2018). Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Critical Care*, 22(1), 174. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2102-1>
- Landry, D. W., & Oliver, J. A. (1992). The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *Journal of Clinical Investigation*, 89(6), 2071–2074. <https://doi.org/10.1172/JCI115820>
- Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C. N., & Bellomo, R. (2006). Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney International*, 69(11), 1996–2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
- LeDoux, D., Astiz, M. E., Carpati, C. M., & Rackow, E. C. (2000). Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Critical Care Medicine*, 28(8), 2729–2732. <https://doi.org/10.1097/00003246-200008000-00007>
- Levy, B., Collin, S., Sennoun, N., Ducrocq, N., Kimmoun, A., Asfar, P., ... Meziani, F. (2010). Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Medicine*, 36(12), 2019–2029. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2045-8>
- Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., ... Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29(4), 530–538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
- Levy, R. J., Piel, D. A., Acton, P. D., Zhou, R., Ferrari, V. A., Karp, J. S., & Deutschman, C. S. (2005). Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Critical Care Medicine*, 33(12), 2752–2756. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000189943.60945.77>

- Lima, A., van Bommel, J., Sikorska, K., van Genderen, M., Klijn, E., Lesaffre, E., ... Bakker, J. (2011). The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Critical Care Medicine*, 39(7), 1649–1654. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182186675>
- Lind, L., Skoog, G., & Mälstam, J. (1993). Relations between Mixed Venous Oxygen Saturation and Hemodynamic Variables in Patients Subjected to Abdominal Aortic Aneurysm Surgery and in Patients with Septic Shock. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 98(1), 83–87. <https://doi.org/10.3109/03009739309179306>
- Lorentzen, A.-G., Lindskov, C., Sloth, E., & Jakobsen, C.-J. (2008). Central Venous Oxygen Saturation Cannot Replace Mixed Venous Saturation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(6), 853–857. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.04.004>
- Löwenberg, M., Stahn, C., Hommes, D. W., & Buttgerit, F. (2008). Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids*, 73(9–10), 1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002>
- Lundy, D. J., & Trzeciak, S. (2009). Microcirculatory Dysfunction in Sepsis. *Critical Care Clinics*, 25(4), 721–731. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.06.002>
- Macarthur, H., Westfall, T. C., Riley, D. P., Misko, T. P., & Salvemini, D. (2000). Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(17), 9753–9758. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.17.9753>

- Mahajan, R., Peter, J., John, G., Graham, P., Rao, S., & Pinsky, M. (2015). Patterns of central venous oxygen saturation, lactate and veno-arterial CO<sub>2</sub> difference in patients with septic shock. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, *19*(10), 580.  
<https://doi.org/10.4103/0972-5229.167035>
- Mallat, J., & Vallet, B. (2015). Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock. *Minerva Anestesiologica*, *81*(4), 419–425. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280813>
- Mallat, Jihad. (2016). Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World Journal of Critical Care Medicine*, *5*(1), 47.  
<https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.47>
- Mallat, Jihad, Pepy, F., Lemyze, M., Gasan, G., Vangrunderbeeck, N., Tronchon, L., ... Thevenin, D. (2014). Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology*, *31*(7), 371–380.  
<https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000064>
- Marik, P. E., & Zaloga, G. P. (2003). Adrenal insufficiency during septic shock\*. *Critical Care Medicine*, *31*(1), 141–145. <https://doi.org/10.1097/00003246-200301000-00022>
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. (2003). The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, *348*(16), 1546–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>
- Mazzanti, M. (2011). Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana De Bioética*, *6*(1), 124–144. <https://doi.org/10.18270/rcb.v6i1.821>

- Mekontso-Dessap, A., Castelain, V., Anguel, N., Bahloul, M., Schavliege, F., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2002). Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Medicine*, 28(3), 272–277. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1215-8>
- Mercedes Garcia-Alvarez, Paul Marik, R. B. (2013). Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. *The Lancet*, 8587(13), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70154-2)
- Metzelder, S., Coburn, M., Fries, M., Reinges, M., Reich, S., Rossaint, R., ... Rex, S. (2011). Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 106(6), 776–784. <https://doi.org/10.1093/bja/aer066>
- Monnet, X., Anguel, N., Naudin, B., Jabot, J., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2010). Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Critical Care (London, England)*, 14(3), R109. <https://doi.org/10.1186/cc9058>
- Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2018). Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference. In A. A. Pinto Lima & E. Silva (Eds.), *Monitoring Tissue Perfusion in Shock* (pp. 121–130). [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43130-7\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43130-7_8)
- Montalvo Villagómez, M. P. (2017). Aclaramiento del Lactato. In J. L. Velez Páez, M. P. Montalvo Villagómez, F. E. Jara Gonzalez, P. A. Vélez Páez, G. Velarde Montero, & J. P. Paredes Ballesteros (Eds.), *Lactato. De La Bioquímica a la medicina Traslacional*. (Primera, pp. 18–28). Quito.

- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... Rowan, K. M. (2015a). Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
- Mouncey, P. R., Osborn, T. M., Power, G. S., Harrison, D. A., Sadique, M. Z., Grieve, R. D., ... Rowan, K. M. (2015b). Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 372(14), 1301–1311.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
- Muller, L. M. A. J., Gorter, K. J., Hak, E., Goudzwaard, W. L., Schellevis, F. G., Hoepelman, A. I. M., & Rutten, G. E. H. M. (2005). Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(3), 281–288.  
<https://doi.org/10.1086/431587>
- Narumiya, S., Sugimoto, Y., & Ushikubi, F. (1999). Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions. *Physiological Reviews*, 79(4), 1193–1226.  
<https://doi.org/10.1152/physrev.1999.79.4.1193>
- Nduka, O. O., & Parrillo, J. E. (2009). The Pathophysiology of Septic Shock. *Critical Care Clinics*, 25(4), 677–702. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2009.08.002>
- Nevière, R., Chagnon, J.-L., Teboul, J.-L., Vallet, B., & Wattel, F. (2002). Small intestine intramucosal PCO<sub>2</sub> and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Critical Care Medicine*, 30(2), 379–384. <https://doi.org/10.1097/00003246-200202000-00019>

- Ochagavía, A., Baigorri, F., Mesquida, J., Ayuela, J. M., Ferrándiz, A., García, X., ... Gil, A. (2014). Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Medicina Intensiva*, 38(3), 154–169. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2013.10.006>
- Okorie, O. N., & Dellinger, P. (2011). Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Critical Care Clinics*, 27(2), 299–326. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.013>
- OPS/CIOMS. (2016). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. In *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*. Retrieved from [https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline\\_SP\\_INTERIOR-FINAL.pdf](https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf)
- Osborn, T. M. (2017). Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Critical Care Clinics*, 33(2), 323–344. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.004>
- Ospina-Tascón, G. A., Hernández, G., & Cecconi, M. (2016). Understanding the venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Medicine*, 42(11), 1801–1804. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4233-7>
- Ospina-Tascón, G. A., Umaña, M., Bermúdez, W., Bautista-Rincón, D. F., Hernandez, G., Bruhn, A., ... De Backer, D. (2015). 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 Medicine*, 41(5), 796–805. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3720-6>

- Ospina-Tascon, G, Bautista-Rincon, D. F., Umana, M., Tafur, J. D., Gutierrez, A., Garcia, A., ... Hernandez, G. (2013). *Persistently High Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Differences during Early Resuscitation Are Associated with Poor Outcomes in Septic Shock*. *17*, R294–R294. Retrieved from <http://go.galegroup.com/ps/i.do?id=GALE%7CA356489493&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkaccess=abs&issn=13648535&p=AONE&sw=w>
- Ospina-Tascon, Gustavo, Neves, A. P., Occhipinti, G., Donadello, K., Büchele, G., Simion, D., ... De Backer, D. (2010). Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Medicine*, *36*(6), 949–955. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1843-3>
- Parkington, H. C., Coleman, H. A., & Tare, M. (2004). Prostacyclin and endothelium-dependent hyperpolarization. *Pharmacological Research*, *49*(6), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.11.012>
- Payen, D., Luengo, C., Heyer, L., Resche-Rigon, M., Kerever, S., Damoiseil, C., & Lossier, M. (2009). Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Critical Care*, *13*(Suppl 5), S6. <https://doi.org/10.1186/cc8004>
- Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., & Bennett, E. D. (2005). Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Critical Care (London, England)*, *9*(6), R694-9. <https://doi.org/10.1186/cc3888>
- Peyton, P. J., & Chong, S. W. (2010). Minimally Invasive Measurement of Cardiac Output during Surgery and Critical Care. *Anesthesiology*, *113*(5), 1220–1235. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ee3130>

- Piel, D. A., Gruber, P. J., Weinheimer, C. J., Courtois, M. R., Robertson, C. M., Coopersmith, C. M., ... Levy, R. J. (2007). Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart\*. *Critical Care Medicine*, 35(9), 2120–2127.  
<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000278914.85340.FE>
- Pool, R., Gomez, H., & Kellum, J. A. (2018). Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Critical Care Clinics*, 34(1), 63–80. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.003>
- Pope, J. V., Jones, A. E., Gaieski, D. F., Arnold, R. C., Trzeciak, S., & Shapiro, N. I. (2010). Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Annals of Emergency Medicine*, 55(1), 40-46.e1.  
<https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.08.014>
- Pottecher, J., Deruddre, S., Teboul, J.-L., Georger, J.-F., Laplace, C., Benhamou, D., ... Duranteau, J. (2010). Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Medicine*, 36(11), 1867–1874. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1966-6>
- Prowle, J. R., Ishikawa, K., May, C. N., & Bellomo, R. (2009). Renal blood flow during acute renal failure in man. *Blood Purification*, 28(3), 216–225.  
<https://doi.org/10.1159/000230813>
- Quinlan, M. (2014). A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *Journal of Emergency Medicine*, 47(2), 256–257.  
<https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.009>

- Ramos, E., Cevallos, C., Herdoíza, A., Ruiz Galarza, J. S., Gabela Rosales, M. C., & Betancourt Villamarín, E. (2018). Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Revista Médica-Científica CAMbios HCAM*, 17(1), 36–41.  
<https://doi.org/10.36015/cambios.v17.n1.2018.6>
- Randall, H. M., & Cohen, J. J. (1966). Anaerobic CO<sub>2</sub> production by dog kidney in vitro. *The American Journal of Physiology*, 211(2), 493–505.  
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1966.211.2.493>
- Reinhart, K. G. M. (2006). Venous oximetry. *Current Opinion in Critical Care*, 12, 263–268.  
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182211667>
- Reinhart, K., & Bloos, F. (2005). Central Venous Oxygen Saturation. In M. R. Pinsky & D. Payen (Eds.), *Update in Intensive Care and Emergency Medicine: Functional Hemodynamic Monitoring* (Vol. 42, pp. 244–253).  
<https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e318280416e>
- Reinhart, Konrad, Kuhn, H.-J., Hartog, C., & Bredle, D. (2004). Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Medicine*, 30(8), 1572–1578. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2337-y>
- Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., ... Dellinger, R. P. (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*, 43(3), 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

- Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., ... Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England Journal of Medicine*, 345(19), 1368–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- Rivers, E. P., Jaehne, A. K., Eichhorn-Wharry, L., Brown, S., & Amponsah, D. (2010). Fluid therapy in septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 16(4), 297–308. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833be8b3>
- Rivers, E. P., Martin, G. B., Smithline, H., Rady, M. Y., Schultz, C. H., Goetting, M. G., ... Nowak, R. M. (1992). The clinical implications of continuous central venous oxygen saturation during human CPR. *Annals of Emergency Medicine*, 21(9), 1094–1101. [https://doi.org/10.1016/S0196-0644\(05\)80650-X](https://doi.org/10.1016/S0196-0644(05)80650-X)
- Rivers, E. P., Yataco, A. C., Jaehne, A. K., Gill, J., & Disselkamp, M. (2015). Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 21(5), 381–387. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000241>
- Roth, B. L., & Spitzer, J. A. (1987). Altered hepatic vasopressin and alpha 1-adrenergic receptors after chronic endotoxin infusion. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 252(5), E699–E702. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1987.252.5.E699>
- Ruokonen, E., Takala, J., & Uusaro, A. (1991). Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. *Critical Care Medicine*, 19(11), 1365–1369. <https://doi.org/10.1097/00003246-199111000-00011>

- Salazar Coba, S. D., Guerrero Toapanta, F., & Del Pozo, G. (2018). Caracterización demográfica y epidemiológica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de los años 2014 , 2015 y 2016. *Revista Médica-Científica CAMbios HACM*, 17(1), 21–29.
- Saugel, B., & Vincent, J.-L. (2018). Cardiac output monitoring. *Current Opinion in Critical Care*, 24(3), 165–172. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000492>
- Scheeren, T. W. L., Wicke, J. N., & Teboul, J.-L. (2018). Understanding the carbon dioxide gaps. *Current Opinion in Critical Care*, 24. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000493>
- Schmidt, C., Höcherl, K., Schweda, F., & Bucher, M. (2007). Proinflammatory cytokines cause down-regulation of renal chloride entry pathways during sepsis. *Critical Care Medicine*, 35(9), 2110–2119. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000281447.22966.8b>
- Scott, S., Antonaglia, V., Guiotto, G., Paladino, F., & Schiraldi, F. (2010). Two-hour lactate clearance predicts negative outcome in patients with cardiorespiratory insufficiency. *Critical Care Research and Practice*, 2010, 917053. <https://doi.org/10.1155/2010/917053>
- Seymour, C. W., Liu, V. X., Iwashyna, T. J., Brunkhorst, F. M., Rea, T. D., Scherag, A., ... Angus, D. C. (2016). Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA*, 315(8), 762. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
- Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X., Deutschman, C. S., ... Sepsis Definitions Task Force. (2016). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>

- Shoemaker W, Appel P, Waxman S, L. T. (1988). Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 94(6), 1176–1186. <https://doi.org/10.1378/chest.94.6.1176>
- Silva, E., Pedro, M. D. A., Sogayar, A. C. B., Mohovic, T., Silva, C. L. D. O., Janiszewski, M., ... Brazilian Sepsis Epidemiological Study. (2004). Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Critical Care (London, England)*, 8(4), R251-60. <https://doi.org/10.1186/cc2892>
- Simpson, S. Q., Gaines, M., Hussein, Y., & Badgett, R. G. (2016). Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *Journal of Critical Care*, 36, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.06.017>
- Singer, M., De Santis, V., Vitale, D., & Jeffcoate, W. (2004). Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet (London, England)*, 364(9433), 545–548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16815-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16815-3)
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Singh, P., Blantz, R. C., Rosenberger, C., Gabbai, F. B., Schoeb, T. R., & Thomson, S. C. (2012). Aberrant Tubuloglomerular Feedback and HIF-1  $\alpha$  Confer Resistance to Ischemia after Subtotal Nephrectomy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 23(3), 483–493. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011020130>

- Stegenga, M. E., Vincent, J.-L., Vail, G. M., Xie, J., Haney, D. J., Williams, M. D., ... van der Poll, T. (2010). Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Critical Care Medicine*, *38*(2), 539–545.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c02726>
- Storgaard, M., Hallas, J., Gahrn-Hansen, B., Pedersen, S. S., Pedersen, C., & Lassen, A. T. (2013). Short- and long-term mortality in patients with community-acquired severe sepsis and septic shock. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *45*(8), 577–583.  
<https://doi.org/10.3109/00365548.2013.786836>
- Taga, M. E., & Bassler, B. L. (2003). Chemical communication among bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100* Suppl(Supplement 2), 14549–14554. <https://doi.org/10.1073/pnas.1934514100>
- Tapia, P., Soto, D., Bruhn, A., Alegría, L., Jarufe, N., Luengo, C., ... Hernández, G. (2015). Impairment of exogenous lactate clearance in experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Critical Care*, *19*(1), 1–10.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-015-0928-3>
- Textoris, J., Fouché, L., Wiramus, S., Antonini, F., Tho, S., Martin, C., & Leone, M. (2011). High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Critical Care (London, England)*, *15*(4), R176.  
<https://doi.org/10.1186/cc10325>
- Thooft, A., Favory, R., Salgado, D., Taccone, F. S., Donadello, K., De Backer, D., ... Vincent, J.-L. (2011). Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Critical Care*, *15*(5), R222.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a1c>

- Troskot, Rosana; Tatjana, Simurina; Zizack, Mirza; Majstorovic, Karolina; Marinac, Ivana; Marakovic-Suitic, I. (2010). Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croatian Medical Journal*, 501–508. <https://doi.org/10.3325/cmj.2010.51.501>
- Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Parrillo, J. E., Guglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N. L., ... Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. (2007). Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Annals of Emergency Medicine*, 49(1), 88–98, 98.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>
- Tuchs Schmidt, J., Fried, J., Astiz, M., & Rackow, E. (1992). Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest*, 102(1), 216–220. <https://doi.org/10.1378/chest.102.1.216>
- Tyml, K., Wang, X., Lidington, D., & Ouellette, Y. (2001). Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 281(3), H1397-406. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1397>
- Vadász, I., Dada, L. A., Briva, A., Trejo, H. E., Welch, L. C., Chen, J., ... Sznajder, J. I. (2008). AMP-activated protein kinase regulates CO<sub>2</sub>-induced alveolar epithelial dysfunction in rats and human cells by promoting Na,K-ATPase endocytosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 752–762. <https://doi.org/10.1172/JCI29723>
- Vallée, F., Vallet, B., Mathe, O., Parraguet, J., Mari, A., Silva, S., ... Genestal, M. (2008). Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Medicine*, 34(12), 2218–2225. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1199-0>

- Van Beest, P. A., Lont, M. C., Holman, N. D., Loef, B., Kuiper, M. A., & Boerma, E. C. (2013). Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Medicine*, *39*(6), 1034–1039. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2888-x>
- van der Poll, T., & Opal, S. M. (2008). Host-pathogen interactions in sepsis. *The Lancet. Infectious Diseases*, *8*(1), 32–43. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70265-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70265-7)
- van Gestel, A., Bakker, J., Veraart, C. P. W. M., & van Hout, B. A. (2004). Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Critical Care (London, England)*, *8*(4), R153-62. <https://doi.org/10.1186/cc2858>
- Varpula, M., Tallgren, M., Saukkonen, K., Voipio-Pulkki, L.-M., & Pettilä, V. (2005). Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Medicine*, *31*(8), 1066–1071. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2688-z>
- Vaughn, S., & Puri, V. K. (1988). Cardiac output changes and continuous mixed venous oxygen saturation measurement in the critically ill. *Critical Care Medicine*, *16*(5), 495–498. <https://doi.org/10.1097/00003246-198805000-00006>
- Vélez Páez, J. L. (2017). Fisiología, bioquímica y metabolismo de la producción energética celular. In J. L. Vélez Páez, M. P. Montalvo Villagomez, F. E. Jara Gonzalez, P. A. Vélez Páez, & J. P. Paredes Ballesteros (Eds.), *Lactato. De La Bioquímica a la medicina Traslacional*. (Primera, pp. 9–17). Retrieved from <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070410001296>
- Vincent, J., Rello, J., Marshall, J., Silva, E., Anzueto, A., Martin, C. D., ... EPIC II Group of Investigators. (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, *302*(21), 2323–2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

- von Planta, M., Weil, M. H., Gazmuri, R. J., Bisera, J., & Rackow, E. C. (1989). Myocardial acidosis associated with CO<sub>2</sub> production during cardiac arrest and resuscitation. *Circulation*, *80*(3), 684–692. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.3.684>
- Walley, K. R. (2011). Use of Central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *184*(5), 514–520. <https://doi.org/10.1164/rccm.201010-1584CI>
- Wang, H. E., Griffin, R., Judd, S., Shapiro, N. I., & Safford, M. M. (2013). Obesity and risk of sepsis: A population-based cohort study. *Obesity*, *21*(12), E762–E769. <https://doi.org/10.1002/oby.20468>
- Weil, M. H., Rackow, E. C., Trevino, R., Grundler, W., Falk, J. L., & Griffel, M. I. (1986). Difference in Acid-Base State between Venous and Arterial Blood during Cardiopulmonary Resuscitation. *New England Journal of Medicine*, *315*(3), 153–156. <https://doi.org/10.1056/NEJM198607173150303>
- West JB. (2017). *West's Pulmonary Pathophysiology* (9th ed.; J. West & A. Luks, Eds.). Philadelphia, PA: Wolters Kluwer.
- Williams, M. D., Braun, L. A., Cooper, L. M., Johnston, J., Weiss, R. V, Qualy, R. L., & Linde-Zwirble, W. (2004). Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Critical Care (London, England)*, *8*(5), R291-8. <https://doi.org/10.1186/cc2893>
- Wilmore, D. W., Goodwin, C. W., Aulick, L. H., Powanda, M. C., Mason, A. D., & Pruitt, B. A. (1980). Effect of injury and infection on visceral metabolism and circulation. *Annals of Surgery*, *192*(4), 491–504. <https://doi.org/10.1097/00000658-198010000-00008>

- Yaegashi, M., Jean, R., Zuriqat, M., Noack, S., & Homel, P. (2005). Outcome of Morbid Obesity in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*, 20(3), 147–154.  
<https://doi.org/10.1177/0885066605275314>
- Zborowska-Sluis, D. T., & Dossetor, J. B. (1967). Hyperlactatemia of hyperventilation. *Journal of Applied Physiology*, 22(4), 746–755.  
<https://doi.org/10.1152/jappl.1967.22.4.746>
- Zhang, H., & Vincent, J.-L. (1993). Arteriovenous Differences in P CO<sub>2</sub> and pH are Good Indicators of Critical Hypoperfusion. *American Review of Respiratory Disease*, 148(4\_pt\_1), 867–871. [https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.4\\_Pt\\_1.867](https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.4_Pt_1.867)

## APÉNDICES

### Apéndice 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Combinación de la saturación venosa central y el gradiente venoso-arterial de PCO<sub>2</sub> como predictor de mortalidad y gravedad en pacientes adultos con choque séptico, ingresados en el área de cuidados intensivos en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en el periodo de un año.

**CRITERIOS DE INGRESO:** Pacientes mayores de 18 años con choque séptico según los criterios diagnósticos de “Sepsis tres”; Catéter venoso central yugular o subclavio; Registro de gasometrías arterial y venosa central. SI: \_\_\_ NO \_\_\_

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Mujer Embarazada, paciente con pronóstico vital menor a 24 horas, choque hipovolémico asociado o sangrado activo, choque cardiogénico de causa no séptica, infarto de cualquier órgano, ausencia de datos en las Historias clínicas o Bitácoras. SI \_\_\_ NO \_\_\_

Si contesta “NO” para la recolección y registrar en la matriz informática de criterios de exclusión

NÚMERO DE PACIENTE \_\_\_\_\_

#### DATOS CLÍNICOS DEMOGRÁFICOS:

Historia clínica o cédula:

Edad: \_\_\_\_\_

Comorbilidad (SEÑALE CON UN VISTO O X la comorbilidad del paciente) Calculo de Escala

**Charlson:** Insuficiencia Cardíaca \_\_\_ Cardiomiopatía Coronaria: \_\_\_ Enfermedad del Tejido conectivo \_\_\_  
Diabetes \_\_\_ ERC Estadio III –IV \_\_\_ Enfermedad Hepática \_\_\_ Úlcera Gastrointestinal \_\_\_ Tumor sólido \_\_\_  
Metástasis \_\_\_ Leucemia \_\_\_ Linfoma \_\_\_ ACV antiguo \_\_\_ Demencia \_\_\_ Hipertensión arterial \_\_\_ EPOC \_\_\_  
VIH \_\_\_ PUNTUACIÓN DE CHARLSON \_\_\_\_\_

#### Foco Infeccioso (SEÑALE CON UN VISTO O X):

Pulmonar \_\_\_ Tracto Urinario \_\_\_ Abdominal \_\_\_ Endocardio \_\_\_ Neurológico \_\_\_ Desconocido \_\_\_

Tipo de Infección: Hospitalaria \_\_\_ Comunitaria \_\_\_

#### VARIABLES MACRO DINÁMICAS:

TENSIÓN ARTERIAL MEDIA Hora 0: \_\_\_\_\_ Hora 6 \_\_\_\_\_

PRESIÓN VENOSA CENTRAL: Hora 0 \_\_\_\_\_ Hora 6 \_\_\_\_\_

ÍNDICE CARDIACO: Hora 0 \_\_\_\_\_ Hora 6 \_\_\_\_\_

#### VARIABLES MICRO DINÁMICAS:

SATURACIÓN VENOSA CENTRAL (SEÑALE SI ES MENOR O MAYOR EN HORAS PAUTADAS)

HORA 0 >70% \_\_\_ < 70% \_\_\_ HORA 6 >70% \_\_\_ < 70% \_\_\_

GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE CO<sub>2</sub> (SEÑALE SI ES MAYOR O MENOR EN HORAS PAUTADAS) Hora: 0: >6 \_\_\_ <6 \_\_\_ Hora: 6 : >6 \_\_\_ <6 \_\_\_

LACTATO: Hora 0: \_\_\_ Hora 6: \_\_\_

BICARBONATO Hora 0 \_\_\_ Hora 6 \_\_\_

**DETERMINANTES FINALES:**

SOFA ingreso: \_\_\_ SOFA 48 Horas: \_\_\_

**NECESIDAD DE SOPORTE ADICIONALES:** ¿SI \_\_\_ NO \_\_\_ Si es si Cuáles? (Señale)

**Doble soporte Vasopresor \_\_\_ Inotrópico \_\_\_ Transfusiones \_\_\_ Ventilación mecánica invasiva \_\_\_ Terapia de Sustitución Renal \_\_\_**

**Días de Estancia en UCI \_\_\_ Días de estancia Hospitalaria \_\_\_**

**Mortalidad en UCI Si: \_\_\_ No \_\_\_ Mortalidad Hospitalaria Si \_\_\_ No \_**

## **Apéndice2: Consentimiento Informado para Participantes de Investigación**

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por NELSON ADRIAN MORAN PUERTA y HEINERT ENMANUEL GONZABAY CAMPOS, médicos postgradistas de la especialización de Medicina Crítica y Terapia Intensiva Universidad Católica del Ecuador.

Tiene como meta de este estudio es “Observar la confiabilidad de la combinación de saturación venosa central conjuntamente con el gradiente venoso-arterial de CO<sub>2</sub> en una unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad de Quito”.

Su metodología es observacional sin intervención sobre la evolución de la enfermedad cursante, respetando los principios de No maleficencia y Justicia, consiste en la monitorización seriada de exámenes de sangre (gases sanguíneos) a las 0 Horas y 6 horas y observar el desenlace del enfermo al egreso de Cuidado intensivo

Los beneficios esperados de esta investigación es generar un nuevo conocimiento científico, búsqueda del bienestar y posteriormente ahorro de recurso económico.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por los médicos Nelson Adrián Moran y Heinert Enmanuel Gonzabay. He sido informado (a) y me han indicado de forma clara el objetivo de su investigación y reconozco que la información es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de este estudio.

-----

Nombre del Participante  
o Representante Legal

Firma del Participante

Fecha:

No Acepto Participar en esta investigación

Nombre del Participante      Firma del participante      Fecha O Representante Legal

Firma del investigador que ha otorgado honestamente la información solicitada

**Apéndice número 3:** Documentos de aprobación de Comité de Bioética del Hospital Carlos Andrade Marín y Sub comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

									
<b>SUBCOMITÉ DE BIOÉTICA</b>									
Quito, 11 de octubre de 2018									
Doctores Nelson Adrián Morán Puerta Heinert Enmanuel Gonzabay Campos Estudiantes del Posgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la Facultad de Medicina de la PUCE Presente.-									
De nuestra consideración:									
Por medio de la presente, el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, resuelve <b>Aprobar</b> el proyecto titulado: <b>"COMBINACIÓN DE LA SATURACIÓN VENOSA CENTRAL Y EL GRADIENTE VENOSO-ARTERIAL DE PCO2 COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD Y GRAVEDAD EN PACIENTES ADULTOS CON CHOQUE SÉPTICO, INGRESADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DE LA CIUDAD DE QUITO, DESDE NOVIEMBRE 2018 HASTA NOVIEMBRE 2019"</b> .									
Atentamente,									
 Dr. Carlos Acurio Velasco Subcomité de Bioética Facultad de Medicina PUCE									
<small>No. 12 de Octubre 2018 y 18ca Apartado postal 17-01-2266 Telf. (+593) 2 299-1700 ext. 3330 Quito - Ecuador www.puce.edu.ec</small>	<table border="1"><tr><td colspan="2">Pontificia Universidad Católica del Ecuador GRADOS - POSGRADOS FACULTAD DE MEDICINA</td></tr><tr><td>FECHA</td><td>17 OCT. 2018</td></tr><tr><td>RECIBIDO POR</td><td>.....</td></tr><tr><td>OBSERVACIONES</td><td>.....</td></tr></table> 	Pontificia Universidad Católica del Ecuador GRADOS - POSGRADOS FACULTAD DE MEDICINA		FECHA	17 OCT. 2018	RECIBIDO POR	.....	OBSERVACIONES	.....
Pontificia Universidad Católica del Ecuador GRADOS - POSGRADOS FACULTAD DE MEDICINA									
FECHA	17 OCT. 2018								
RECIBIDO POR	.....								
OBSERVACIONES	.....								



Quito DM, 29 de agosto de 2018.

### CERTIFICADO

Asunto: Expediente N° 064, recibido: 26 de junio de 2018

La Coordinación General de Investigación del Hospital de Especialidades "Carlos Andrade Marín", en ejercicio de las atribuciones conferidas en resolución IESS No. C.D. 468. Art 39; El Reglamento de Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH-HCAM) y normas conexas, certifica el cumplimiento de los requisitos institucionales del protocolo de investigación:


"Combinación de la saturación venosa central y el gradiente venoso-arterial de PCO<sub>2</sub> como predictor de mortalidad y gravedad en pacientes adultos con choque séptico, ingresados en el área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín de la Ciudad Quito, desde Noviembre 2018 hasta Noviembre 2019".

Investigadores:

Nelson Adrián Morán Puerta, CI. 0704923945

Heinert Emmanuel Gonzabay Campos, CI. 2100204334

Atentamente, HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES "CARLOS ANDRADE MARÍN"  
COORDINACIÓN  
GENERAL DE INVESTIGACIÓN



Dra. Gloria del Rocío Arbeláez Rodríguez

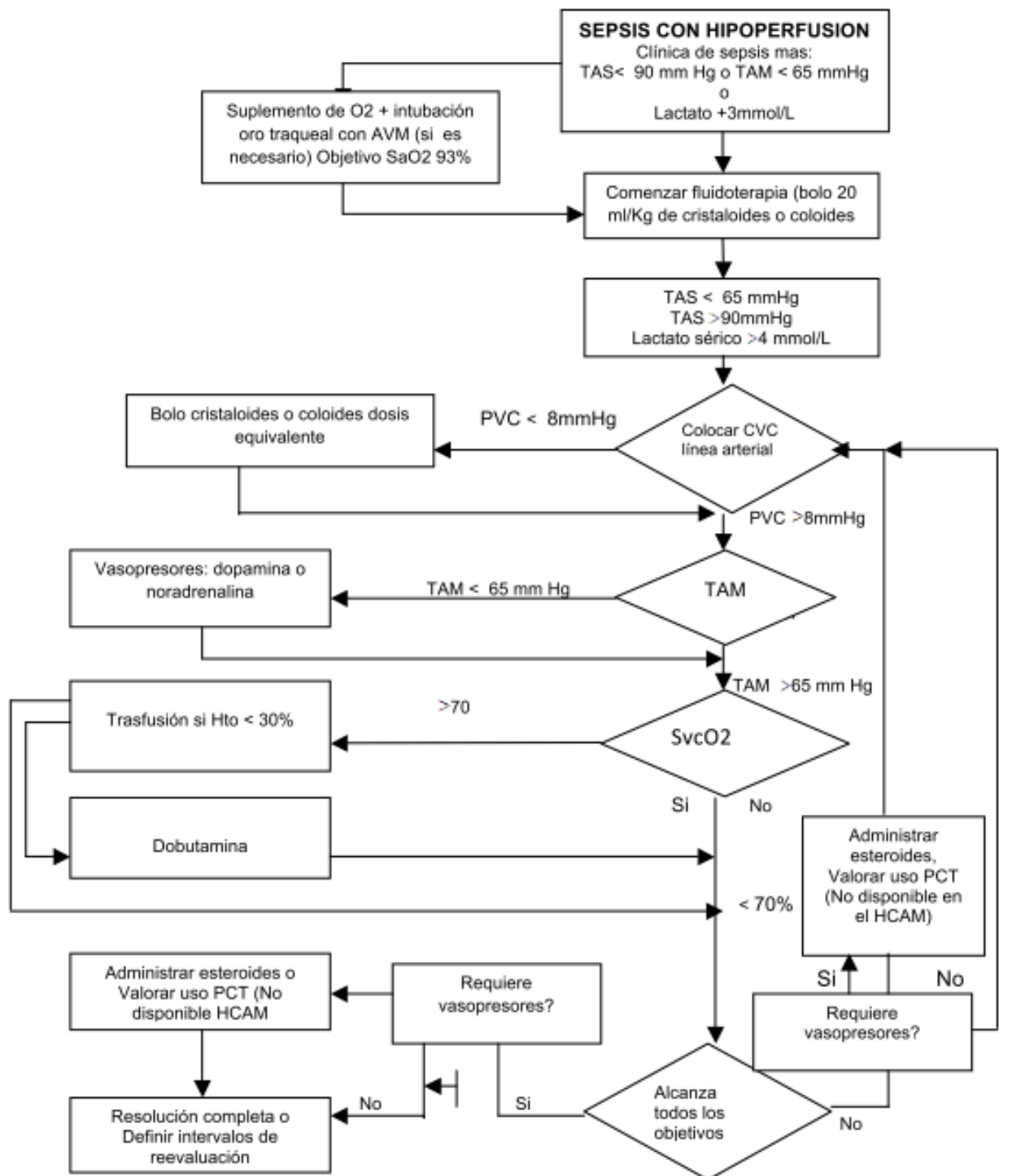
COORDINADORA GENERAL DE INVESTIGACIÓN

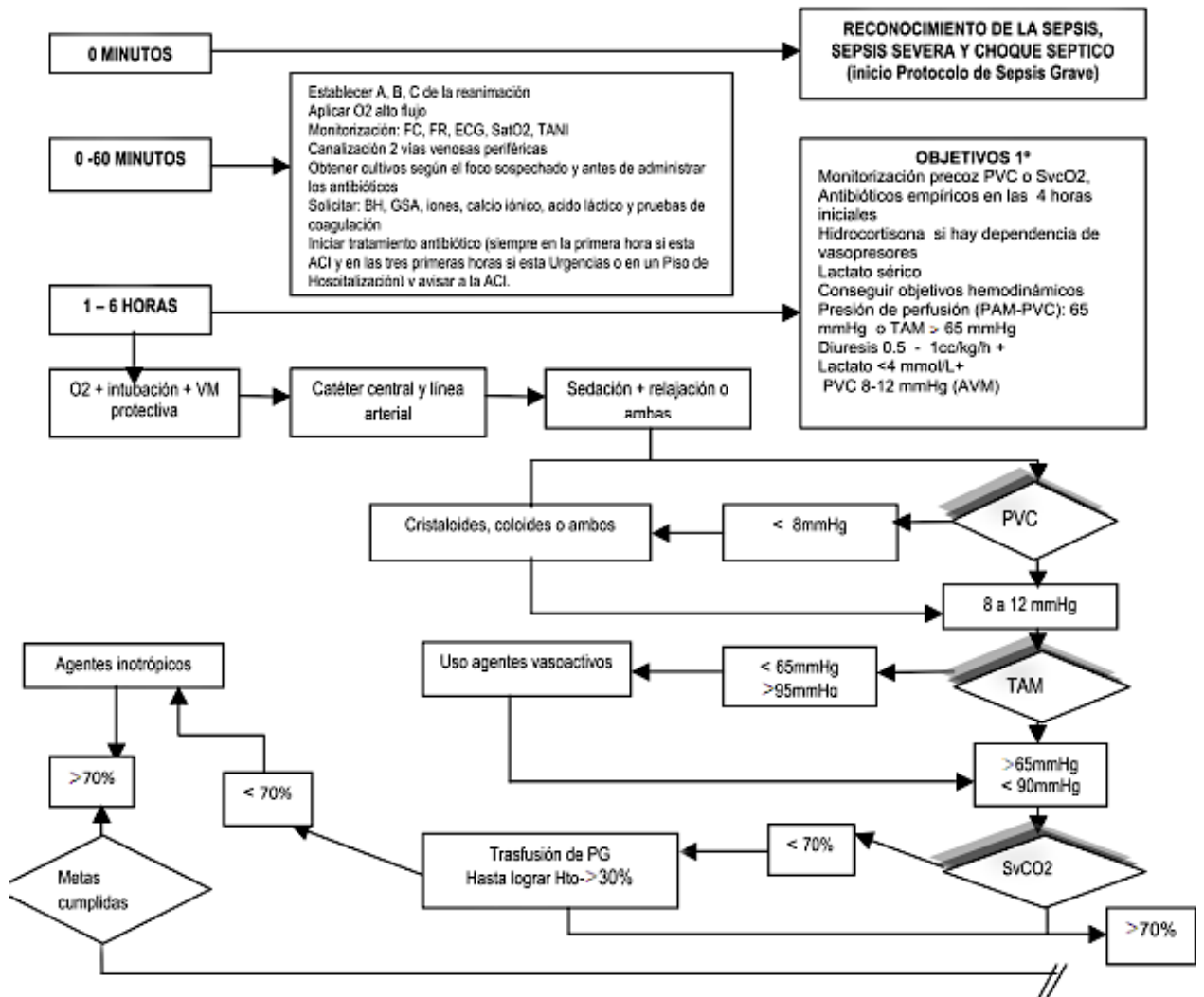
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "CARLOS ANDRADE MARÍN"

*PD: El Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín tiene derechos de propiedad intelectual sobre las investigaciones realizadas con sus pacientes. Al finalizar la investigación, los autores deberán entregar un artículo científico realizado bajo las normas para publicación en la Revista Médica Científica CAMBios HCAM*

Copia: archivo

**Apéndice 4:** Algoritmo Diagnóstico y manejo de Sepsis: Paquete 6 primeras horas del Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín. Tomado de: Barreno Ramos, Miriam; Falconi, Guillermo; Guerrero, F. (2011).





### Apéndice número 5: Análisis Estadístico en SPSS Versión 22.

**Estadísticos**

MORTALIDAD EN HOSPITALIZACION

N	Válido	123
	Perdidos	0

**MORTALIDAD EN HOSPITALIZACION**

Válido	SI	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	SI	12	9,8	9,8	9,8
	NO	111	90,2	90,2	100,0
	Total	123	100,0	100,0	

**CONDICION A LOS 28 DIAS**

Válido	VIVO	MUERTO	Total	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	VIVO			64	52,0	52,0	52,0
	MUERTO			59	48,0	48,0	100,0
	Total			123	100,0	100,0	

**Prueba de rangos con signo de Wilcoxon**

Rangos			
		N	Suma de rangos
SOFA 48 HORAS - SOFA INGRESO	Rangos negativos	77 <sup>a</sup>	57,74
	Rangos positivos	34 <sup>b</sup>	52,06
	Empates	12 <sup>c</sup>	
	Total	123	

a. SOFA 48 HORAS < SOFA INGRESO  
b. SOFA 48 HORAS > SOFA INGRESO  
c. SOFA 48 HORAS = SOFA INGRESO

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	SOFA 48 HORAS - SOFA INGRESO
Z	-3,948 <sup>b</sup>
Sig. asintótica(bilateral)	,000

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		DIFERENCIAS OFA
N		123
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	1,5041
	Desv. Desviación	3,87166
Máximas diferencias extremas	Absoluto	,096
	Positivo	,056
	Negativo	-,096
Estadístico de prueba		,096
Sig. asintótica(bilateral)		,008 <sup>c</sup>

- a. La distribución de prueba es normal.
- b. Se calcula a partir de datos.
- c. Corrección de significación de Lilliefors.

**Tabla cruzada**

		TAM OBJETIVO 6 HORAS		Total
		<65 MMHG	>=65 MMHG	
MORTALIDAD EN UCI	SI	Recuento	8	38
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	57,1%	34,9%
	NO	Recuento	6	71
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	42,9%	65,1%
Total		Recuento	14	109
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,629 <sup>a</sup>	1	,202		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,177	1	,278		
Razón de verosimilitud	1,631	1	,202		
Prueba exacta de Fisher				,252	,139
Asociación lineal por lineal	1,615	1	,204		
N de casos válidos	123				

- a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 19,67.
- b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

**CONDICION A LOS 28 DIAS \* TAM OBJETIVO 6 HORAS**

CONDICION A LOS 28 DIAS	VIVO	Recuento	TAM OBJETIVO 6 HORAS		Total
			<65 MMHG	>=65 MMHG	
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	42,9%	53,2%	52,0%
	MUERTO	Recuento	8	51	59
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	57,1%	46,8%	48,0%
Total		Recuento	14	109	123
		% dentro de TAM OBJETIVO 6 HORAS	100,0%	100,0%	100,0%

Efec

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,533 <sup>a</sup>	1	,465		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,199	1	,656		
Razón de verosimilitud	,533	1	,465		
Prueba exacta de Fisher				,574	,328
Asociación lineal por lineal	,529	1	,467		
N de casos válidos	123				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,72.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

♦ **Prueba T**

**Estadísticas de grupo**

	MORTALIDAD EN UCI	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
INDICE CARDIACO 6H	SI	43	3,9577	1,94207	,29616
	NO	66	3,8861	1,48382	,18265

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias			95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
INDICE CARDIACO 6H	Se asumen varianzas iguales	1,184	,279	,218	107	,828	,07161	,32898	-,58056	,72378
	No se asumen varianzas iguales			,206	73,183	,838	,07161	,34795	-,62183	,76506

**Estadísticas de grupo**

	CONDICION A LOS 28 DIAS	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
INDICE CARDIACO 6H	VIVO	53	3,8726	1,31098	,18008
	MUERTO	56	3,9537	1,96378	,26242

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias			95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
INDICE CARDIACO 6H	Se asumen varianzas iguales	1,672	,199	-,252	107	,801	-,08111	,32167	-,71879	,55657
	No se asumen varianzas iguales			-,255	96,388	,799	-,08111	,31827	-,71283	,55061

**Estadísticas de grupo**

	MORTALIDAD EN UCI	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
LACTATO 6H	SI	46	4,580	3,5970	,5304
	NO	77	2,744	1,5691	,1788

**Prueba de muestras independientes**

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias			95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
LACTATO 6H	Se asumen varianzas iguales	18,741	,000	3,908	121	,000	1,8363	,4699	,9060	2,7665
	No se asumen varianzas iguales			3,281	55,388	,002	1,8363	,5597	,7148	2,9577

**Estadísticas de grupo**

CONDICION A LOS 28 DIAS		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
LACTATO 6H	VIVO	64	2,539	1,3557	,1695
	MUERTO	59	4,398	3,3336	,4340

**Prueba de muestras independientes**

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
LACTATO 6H	Se asumen varianzas iguales	18,775	,000	-4,110	121	,000	-1,8592	,4524	-2,7549	-,9636
	No se asumen varianzas iguales			-3,991	75,421	,000	-1,8592	,4659	-2,7873	-,9312

**Estadísticas de grupo**

MORTALIDAD EN UCI		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
BICARBONATO 6H	SI	46	17,678	4,6374	,6838
	NO	77	18,443	4,8117	,5483

**Prueba de muestras independientes**

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
BICARBONATO 6H	Se asumen varianzas iguales	,009	,925	-,864	121	,389	-,7646	,8847	-2,5161	,9869
	No se asumen varianzas iguales			-,872	97,594	,389	-,7646	,8847	-2,5040	,9748

**Prueba T**

**Estadísticas de grupo**

CONDICION A LOS 28 DIAS		N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
BICARBONATO 6H	VIVO	64	18,222	4,4188	,5524
	MUERTO	59	18,086	5,1083	,6650

**Prueba de muestras independientes**

		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
BICARBONATO 6H	Se asumen varianzas iguales	,917	,340	-,158	121	,875	-,1354	,8594	-1,5660	1,8369
	No se asumen varianzas iguales			-,157	115,166	,876	-,1354	,8645	-1,5770	1,8478

**MORTALIDAD EN UCI \* SvCO2 6H%**

**Tabla cruzada**

		SvCO2 6H%		Total	
		<70	>=70		
MORTALIDAD EN UCI	SI	Recuento	18	28	46
		% dentro de SvCO2 6H%	43,9%	34,1%	37,4%
	NO	Recuento	23	54	77
		% dentro de SvCO2 6H%	56,1%	65,9%	62,6%
Total		Recuento	41	82	123
		% dentro de SvCO2 6H%	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,111 <sup>a</sup>	1	,292		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,734	1	,392		
Razón de verosimilitud	1,101	1	,294		
Prueba exacta de Fisher				,327	,196
Asociación lineal por lineal	1,102	1	,294		
N de casos válidos	123				

**MORTALIDAD EN UCI \* DELTACO2 6H**

**Tabla cruzada**

		DELTACO2 6H		Total	
		<=6	>6		
MORTALIDAD EN UCI	SI	Recuento	29	17	46
		% dentro de DELTACO2 6H	31,5%	54,8%	37,4%
	NO	Recuento	63	14	77
		% dentro de DELTACO2 6H	68,5%	45,2%	62,6%
Total		Recuento	92	31	123
		% dentro de DELTACO2 6H	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,385 <sup>a</sup>	1	,020		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	4,435	1	,035		
Razón de verosimilitud	5,261	1	,022		
Prueba exacta de Fisher				,031	,018
Asociación lineal por lineal	5,341	1	,021		
N de casos válidos	123				

**CONDICION A LOS 28 DIAS \* SvCO2 6H%**

**Tabla cruzada**

		SvCO2 6H%		Total	
		<70	>=70		
CONDICION A LOS 28 DIAS	VIVO	Recuento	38	46	84
		% dentro de SvCO2 6H%	43,9%	34,1%	37,4%
	MUERTO	Recuento	23	59	82
		% dentro de SvCO2 6H%	56,1%	65,9%	62,6%
Total		Recuento	61	105	166
		% dentro de SvCO2 6H%	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,429 <sup>a</sup>	1	,232		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,177	1	,278		
Razón de verosimilitud	1,421	1	,232		
Prueba exacta de Fisher				,252	,139
Asociación lineal por lineal	1,423	1	,234		
N de casos válidos	123				

**CONDICION A LOS 28 DIAS \* DELTACO2 6H**

		DELTACO2 6H		Total	
		<=6	>6		
CONDICION A LOS 28 DIAS	VIVO	Recuento	51	13	64
		% dentro de DELTACO2 6H	55,4%	41,9%	52,0%
	MUERTO	Recuento	41	18	59
		% dentro de DELTACO2 6H	44,6%	58,1%	48,0%
Total	Recuento	92	31	123	
	% dentro de DELTACO2 6H	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,693 <sup>a</sup>	1	,193		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,195	1	,274		
Razón de verosimilitud	1,696	1	,193		
Prueba exacta de Fisher				,217	,137
Asociación lineal por lineal	1,679	1	,195		
N de casos válidos	123				

**MORTALIDAD EN UCI \* DEPURACION DE LACTATO**

		DEPURACION DE LACTATO		Total	
		<=10%	>10%		
MORTALIDAD EN UCI	SI	Recuento	30	15	45
		% dentro de DEPURACION DE LACTATO	54,5%	25,4%	39,5%
	NO	Recuento	25	44	69
		% dentro de DEPURACION DE LACTATO	45,5%	74,6%	60,5%
Total	Recuento	55	59	114	
	% dentro de DEPURACION DE LACTATO	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10,104 <sup>a</sup>	1	,001		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	8,922	1	,003		
Razón de verosimilitud	10,257	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,002	,001
Asociación lineal por lineal	10,015	1	,002		
N de casos válidos	114				

**CONDICION A LOS 28 DIAS \* DEPURACION DE LACTATO**

		DEPURACION DE LACTATO		Total	
		<=10%	>10%		
CONDICION A LOS 28 DIAS	VIVO	Recuento	19	37	56
		% dentro de DEPURACION DE LACTATO	34,5%	62,7%	49,1%
	MUERTO	Recuento	36	22	58
		% dentro de DEPURACION DE LACTATO	65,5%	37,3%	50,9%
Total	Recuento	55	59	114	
	% dentro de DEPURACION DE LACTATO	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,036 <sup>a</sup>	1	,003		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	7,944	1	,005		
Razón de verosimilitud	9,162	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,003	,002
Asociación lineal por lineal	8,957	1	,003		
N de casos válidos	114				

**CONDICION A LOS 28 DIAS \* DELTA DE SOFA**

**Tabla cruzada**

			DELTA DE SOFA		Total
			>2	<=2	
CONDICION A LOS 28 DIAS	VIVO	Recuento	24	40	64
		% dentro de DELTA DE SOFA	48,0%	55,6%	52,5%
	MUERTO	Recuento	26	32	58
		% dentro de DELTA DE SOFA	52,0%	44,4%	47,5%
Total		Recuento	50	72	122
		% dentro de DELTA DE SOFA	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,675 <sup>a</sup>	1	,411		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,406	1	,524		
Razón de verosimilitud	,676	1	,411		
Prueba exacta de Fisher				,463	,262
Asociación lineal por lineal	,670	1	,413		
N de casos válidos	122				

**MORTALIDAD EN UCI \* DELTA DE SOFA**

**Tabla cruzada**

			DELTA DE SOFA		Total
			>2	<=2	
MORTALIDAD EN UCI	SI	Recuento	21	24	45
		% dentro de DELTA DE SOFA	42,0%	33,3%	36,9%
	NO	Recuento	29	48	77
		% dentro de DELTA DE SOFA	58,0%	66,7%	63,1%
Total		Recuento	50	72	122
		% dentro de DELTA DE SOFA	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,952 <sup>a</sup>	1	,329		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,616	1	,432		
Razón de verosimilitud	,948	1	,330		
Prueba exacta de Fisher				,347	,216
Asociación lineal por lineal	,944	1	,331		
N de casos válidos	122				

**Tabla cruzada TAM OBJETIVO 6 HORAS\*GRUPOS 1 -4**

			GRUPOS 1 -4		Total
			ScvO2 < 70% and ΔPCO2 ≥6	ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6	
TAM OBJETIVO 6 HORAS	<65 MMHG	Recuento	5	4	9
		% dentro de GRUPOS 1 -4	26,3%	6,0%	10,5%
	≥65 MMHG	Recuento	14	63	77
		% dentro de GRUPOS 1 -4	73,7%	94,0%	89,5%
Total		Recuento	19	67	86
		% dentro de GRUPOS 1 -4	100,0%	100,0%	100,0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,539 <sup>a</sup>	1	,011		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	4,548	1	,033		
Razón de verosimilitud	5,447	1	,020		
Prueba exacta de Fisher				,022	,022
Asociación lineal por lineal	6,463	1	,011		
N de casos válidos	86				

DEPURACION DE LACTATO	Categoría	Recuento	GRUPOS 1 -4		Total
			ScvO2 < 70% and ΔPCO2 ≥6	ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6	
<=10%	Recuento	11	28	39	
	% dentro de GRUPOS 1 -4	61,1%	45,9%	49,4%	
>10%	Recuento	7	33	40	
	% dentro de GRUPOS 1 -4	38,9%	54,1%	50,6%	
Total	Recuento	18	61	79	
	% dentro de GRUPOS 1 -4	100,0%	100,0%	100,0%	

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,286 <sup>a</sup>	1	,257		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	,750	1	,387		
Razón de verosimilitud	1,294	1	,255		
Prueba exacta de Fisher				,293	,193
Asociación lineal por lineal	1,270	1	,260		
N de casos válidos	79				

**Prueba T**

GRUPOS 1 -4	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
LACTATO 6H ScvO2 < 70% and ΔPCO2 ≥6	19	4,421	3,7270	,8550
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6	67	3,112	2,2870	,2794

**Prueba de muestras independientes**

LACTATO 6H	Se asumen varianzas iguales	Prueba de Levene de igualdad de varianzas				prueba t para la igualdad de medias			95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	Inferior	Superior
	Se asumen varianzas iguales	1,507	,223	1,892	84	,062	1,3091	,6919	-.0668	2,6850
	No se asumen varianzas iguales			1,455	21,981	,160	1,3091	,8995	-.5565	3,1747

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

GRUPOS 1 -4	Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
ScvO2 < 70% and ΔPCO2 ≥6	14,052	2,465	9,220	18,884	13,000	3,760	20,370	
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6	21,858	1,139	19,626	24,090	27,000	2,534	31,967	
Global	20,170	1,104	18,005	22,334	25,000	2,083	29,083	

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Prueba T**

SUBGRUPO 2-4	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
EDAD				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	56,43	21,582	5,768
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	64,88	13,030	1,604
TENSON ARTERIAL 0H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	69,29	13,612	3,638
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	72,82	13,649	1,680
PVC 0H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	9	6,89	4,256	1,419
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	27	8,59	4,361	,839
INDICE CARDIACO 0H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	11	4,2500	2,17252	,65504
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	60	4,2147	1,84395	,23805
SVCO2 0H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	9	71,78	6,760	2,253
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	51	74,22	9,522	1,333
LACTATO 0H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	14	2,714	1,5917	,4254

**Tablas cruzadas**

**Resumen de procesamiento de casos**

	Casos				Total	
	Válido	Perdido	N	Porcentaje	N	Porcentaje
MORTALIDAD EN UCI * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
CONDICION A LOS 28 DIAS * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
INDICE DE CHARLSON * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
SVCO2 6H * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
DELTA CO2 6H * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
NECESIDAD DE SOPORTE ADICIONAL * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
VENTILACION MECANICA INVASIVA * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
INOTROPICO * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
TRANSFUSIONES * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
TERAPIA SUSTITUCION RENAL * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
DOBLE VASOPRESOR * SUBGRUPO 2-4	80	65,0%	43	35,0%	123	100,0%
DEPURACION DE LACTATO * SUBGRUPO 2-4	73	59,3%	50	40,7%	123	100,0%
PRENSION VENOSA OBJETIVO * SUBGRUPO 2-4	36	29,3%	87	70,7%	123	100,0%

**Estadísticas de grupo**

SUBGRUPO 2-4	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
INDICE CARDIACO 6H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	11	4,1473	1,27658	,38490
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	60	4,4132	1,74967	,22588
SVCO2 6H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	9	75,22	4,494	1,498
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	51	78,48	5,078	,711
LACTATO 6H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	3,307	2,1007	,5614
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	3,117	2,3002	,2831
BICARBONATO 6H				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mm Hg	14	19,471	3,8043	1,0168
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	18,995	4,1726	,5136
SOFA 48 HORAS				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	10,93	4,122	1,102
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	63636	4,660	,574
DIAS DE ESTANCIA EN UCI				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	14,43	15,520	4,148
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	11,68	9,132	1,124
DIAS DE ESTANCIA EN HOSPITALIZACION				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mmHg	14	6,50	8,654	2,313
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	7,33	7,214	,888
TIEMPO DE SOBREVIVIDA				
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 ≥6 mm Hg	14	17,57	10,059	2,688
ScvO2 ≥70% and ΔPCO2 <6 mm Hg	66	17,67	8,330	1,025