



**UNIVERSIDAD CES**

Un compromiso con la excelencia

**Informe final trabajo de investigación**

**COCIENTE GAP DIÓXIDO DE CARBONO / DIFERENCIA ARTERIO VENOSA DE OXIGENO  
(Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>) Y LACTATO Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON  
CHOQUE SÉPTICO HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS**

**JAVIER HERNÁN LASSO ESTUPIÑÁN**

**Estudiante cohorte 31**

**DRA. GLORIA MARÍA SIERRA HINCAPIÉ**

**Asesora**

**Trabajo de investigación para optar por el título de**

**Magíster en Epidemiología**

**Facultad de Medicina**

**División de Salud Pública**

**Universidad CES**

**Pasto, Marzo 03 de 2021**

## TABLA DE CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....</b>           | <b>4</b>  |
| 1.1. Planteamiento del problema .....             | 4         |
| 1.2. Justificación .....                          | 7         |
| 1.3. Pregunta de investigación.....               | 8         |
| <b>2. MARCO TEÓRICO .....</b>                     | <b>9</b>  |
| 2.1. Marco conceptual.....                        | 9         |
| 2.2. Estado del arte .....                        | 12        |
| <b>3. HIPÓTESIS .....</b>                         | <b>22</b> |
| 3.1. Hipótesis nula.....                          | 22        |
| 3.2. Hipótesis Alternativa .....                  | 22        |
| <b>4. OBJETIVOS .....</b>                         | <b>23</b> |
| 4.1. Objetivo general .....                       | 23        |
| 4.2. Objetivos específicos .....                  | 23        |
| <b>5. METODOLOGÍA .....</b>                       | <b>24</b> |
| 5.1. Enfoque metodológico .....                   | 24        |
| 5.2. Tipo de estudio.....                         | 24        |
| 5.3. Población.....                               | 25        |
| 5.3.1. Población de estudio.....                  | 25        |
| 5.3.2. Protocolo para definir los pacientes ..... | 25        |
| 5.3.3. Criterios de inclusión.....                | 26        |
| 5.3.4. Criterios de exclusión .....               | 26        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 5.3.5      | Diseño muestral .....                    | 26        |
| 5.4.       | Descripción de variables .....           | 26        |
| 5.5.       | Recolección de la información .....      | 29        |
| 5.6.       | Instrumento de recolección de datos..... | 32        |
| 5.7.       | Técnicas de recolección de datos.....    | 32        |
| 5.8.       | Procesamiento de la información .....    | 32        |
| 5.8.1.     | Análisis descriptivo o univariado.....   | 32        |
| 5.8.2.     | Análisis bivariado o comparativo .....   | 33        |
| 5.8.3.     | Análisis Multivariado .....              | 33        |
| 5.9.       | Control de errores y sesgos .....        | 34        |
| 5.9.1.     | Sesgo de selección .....                 | 34        |
| 5.9.2.     | Sesgo de información .....               | 34        |
| 5.9.3.     | Sesgo de confusión .....                 | 34        |
| <b>6.</b>  | <b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>      | <b>35</b> |
| <b>7.</b>  | <b>RESULTADOS.....</b>                   | <b>36</b> |
| <b>8.</b>  | <b>DISCUSIÓN .....</b>                   | <b>50</b> |
| <b>9.</b>  | <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>  | <b>55</b> |
| <b>10.</b> | <b>ANEXOS.....</b>                       | <b>59</b> |

## 1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

### 1.1. Planteamiento del problema

En 1991, el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) propusieron la primera definición de sepsis y choque séptico describiendo un amplio espectro de síndromes resultantes de un proceso infeccioso y que conllevaban a la disfunción multiorgánica con un incremento en la mortalidad. Tal clasificación estaba basada en los llamados “signos de respuesta inflamatoria sistémica - SIRS” y en donde se mencionaba una mortalidad cercana al 40% a 28 días de estancia hospitalaria en pacientes con choque séptico (1). Sin embargo en la actualidad, la sensibilidad y la especificidad del SIRS ha sido cuestionada entendiendo a la sepsis y al choque séptico como un proceso continuo más que como entidades clínicas aisladas y discretas (2).

Con el avance en el campo de la medicina y tras 25 años de estudios dirigidos, la sepsis cobra un nuevo enfoque requiriendo actualización de las definiciones previas. Actualmente, la sepsis se define como un síndrome caracterizado por la falla de uno o más órganos resultantes de una respuesta anormal del huésped frente a un proceso infeccioso. El choque séptico es un sub escenario de la sepsis donde existe un estado de hipoperfusión grave que se caracteriza a nivel bioquímico por un incremento del lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L y por la necesidad de requerir vasopresores para mantener la tensión arterial media por encima de 65 mmHg (3).

En los últimos 40 años, la incidencia de sepsis y choque séptico se ha incrementado significativamente en particular por el aumento en la expectativa de vida de la población. En general, durante este periodo de tiempo tanto para Europa, Estados Unidos y Reino Unido se ha observado un incremento en el número de casos de 0,4 a 1 por cada 1000 habitantes pero con una disminución en la mortalidad intra hospitalaria de pacientes sépticos de un 28% a un 18% (2) . La sepsis y el choque séptico son considerados como un problema de salud pública cuya incidencia real es aún desconocida. Se estima que la sepsis es uno de los principales factores que incrementa la morbimortalidad a nivel mundial y que conlleva un incremento de hasta el 5.2% de los recursos

hospitalarios (3,4). Estudios más recientes reportan actualmente que la mortalidad intrahospitalaria por sepsis es de aproximadamente el 10%, mientras que el choque séptico se asocia a una mortalidad del 40% (3).

En un estudio observacional europeo, la proporción de pacientes con sepsis admitida a unidad de cuidados intensivos permaneció constante entre el año 2002 y el 2012, sin embargo, la severidad de la enfermedad si se vio incrementada; se estimó 30 millones de casos de sepsis por año y 6 millones de fallecimientos relacionadas a la sepsis en el mundo entero. Reportes en China evidenciaron una tasa de mortalidad de 67 muertes por cada 100.000 habitantes correspondientes a más de 1 millón de muertes asociados a procesos sépticos en China para el año 2015 (5).

En Estados Unidos en el año de 1990, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC por sus siglas en inglés) estimó que hubo 450.000 casos de sepsis por año con una cuenta de 100.000 defunciones. Sin embargo, el CDC se basó en casos de septicemia y no de sepsis grave por lo que para ese año hubo un sub registro acerca de la incidencia real y de la consecuente mortalidad. Por la anterior se dirigió un nuevo estudio el cual evidenció una tasa de incidencia de 751.000 casos por año habiendo requerido el 51.1% de esa población atención y manejo en unidades de cuidados intensivos. La mortalidad hospitalaria global fue del 28.6% lo cual corresponde aproximadamente a 215.000 defunciones anuales. En este estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre sexo, sin embargo, la mortalidad en hombres fue ligeramente más alta que para las mujeres (29.3% vs 27.9%) (4).

Los pacientes hospitalizados en áreas de cuidado intensivo tuvieron una estancia más prolongada que aquellos hospitalizados en salas generales (23.3 vs 15.6 días) y en los primeros, el costo de atención por paciente fue el doble comparados con aquellos que no requirieron cuidados intensivos (\$ 29.900 dlls vs \$ 13.900 dlls). El costo total de atención de los pacientes con sepsis grave fue de 16.7 billones de dólares (4).

Para estudios realizados en Latinoamérica los diseños investigativos en la población estudiada no fueron adecuadamente dirigidos y los hallazgos clínicos no concluyentes. Sin embargo, algunos datos sugieren que tanto la frecuencia como la mortalidad en pacientes con sepsis e infecciones

graves podría ser peor en Latinoamérica comparada con países desarrollados, por ejemplo, los países latinoamericanos difieren sustancialmente de países anglosajones o europeos en términos de origen étnico, patrimonio cultural, servicios de salud e investigación clínica. Estas diferencias resaltan la importancia de explorar la dinámica de la sepsis en América Latina a partir de un punto de vista clínico (6) (7).

Otras condiciones como la falta de consenso sobre la definición clínica de la sepsis parecen ser más crítica en la literatura latinoamericana. Por lo tanto, es imposible inferir cualquier estimación de la magnitud del problema en Latinoamérica. Además, algunos datos sugieren que, en términos de frecuencia y mortalidad, la situación con sepsis e infecciones sistémicas graves en latinoamericanos puede ser incluso peor que en países desarrollados (7).

En un estudio multicéntrico realizado en 10 hospitales generales de las cuatro principales ciudades en Colombia, se observó que la incidencia de sepsis fue de 3.61 casos por cada 100 admisiones por hospital con una prevalencia hospitalaria del 18%. Dentro del patrón infeccioso, las infecciones adquiridas en la comunidad fueron las más frecuentemente diagnosticadas como etiología a la sepsis y dentro de ellas se destacaron la sepsis urinaria (28,6%), la neumonía (22.8%) y la infección de tejidos blandos (21.8%). En infecciones adquiridas a nivel intrahospitalario, las principales causas de sepsis fueron la neumonía (26.6%), infecciones del tracto urinario (20.4%) y la infección de tejidos blandos (17.4%). La mortalidad global a 28 días en pacientes con infección sin sepsis fue del 3%, en pacientes con sepsis sin disfunción de órgano fue del 7.6%, en pacientes con sepsis grave sin choque fue del 22.3% y la mortalidad en pacientes con choque séptico fue del 45.6%. Entre los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad el 22.9% requirió manejo en unidad de cuidados intensivos. A destacar en este estudio que en la población general de Colombia la tasa de sepsis grave y choque séptico fue más alta que la reportada en la literatura mundial (6).

Sin embargo, recientes estudios (8) han concluido que la mayoría de pacientes que cumplen la definición de choque séptico del antiguo consenso (1), no cumplen con los criterios de la nueva definición propuesta en Sepsis - 3 (3), en tanto que la tasa de mortalidad y el grado de disfunción de órgano fue significativamente más alta para pacientes quienes cumplían el nuevo criterio (8).

Aún sigue existiendo controversia frente a las distintas definiciones, ya que datos previos sugieren que los pacientes quienes requiere vasopresores y no exhiben un lactato elevado conllevan un riesgo substancial con respecto a la mortalidad la cual se encuentra entre un 10 al 20% (8) .

A nivel local, no se cuentan con estudios descriptivos acerca de la realidad epidemiológica que rodea a la sepsis y el choque séptico basados en la más reciente definición (3). Por ello el presente trabajo no solo busca establecer la asociación entre los marcadores de perfusión tisular como predictores de mortalidad sino también como objetivo secundario describir el comportamiento dinámico de los pacientes que cursan con este complejo sindromático.

## **1.2. Justificación**

Como se mencionó previamente, la sepsis y el choque séptico se comportan como un problema de salud pública por su alta incidencia y la alta tasa de mortalidad asociada. A nivel local, no se cuenta con estadísticas reales acerca de la dinámica epidemiológica que rodea estos síndromes por lo cual la ejecución del presente trabajo será un referente local importante.

El choque séptico definido como un estado de hipoperfusión severa, y la sepsis como un síndrome caracterizado por la falla de órgano, ambos desencadenados por un proceso infeccioso, comparten procesos fisiopatológicos importantes. Actualmente se dispone de varios marcadores bioquímicos como son: el lactato, la saturación venosa central de oxígeno (ScVO<sub>2</sub>), diferencia veno arterial de dióxido de carbono (Pv-aCO<sub>2</sub>) y recientemente la relación entre esta última y diferencia arterio-venosa de oxígeno ((Pv-aCO<sub>2</sub>) / (Ca-vO<sub>2</sub>)) como herramientas para determinar el compromiso de órganos y de la perfusión tisular además de comportarse como marcadores pronósticos en paciente con choque séptico. Tales biomarcadores son de uso rutinario en las unidades de cuidado intensivos a nivel mundial, y los estudios actuales avalan cada uno de ellos como determinantes tanto diagnósticos como pronósticos en pacientes con sepsis y choque séptico (5–9,11–13,17).

Actualmente en las unidades de cuidado intensivo se dispone de muchas escalas, así como también de biomarcadores de perfusión que tiene un gran valor pronóstico para el desenlace final del paciente. Convencionalmente se recurrido a la cuantificación del lactato para definir tanto el estado

actual del paciente críticamente enfermo como también su medición es una herramienta útil para determinar la efectividad al tratamiento instaurado, sin embargo, el análisis por parte del médico intensivista debe estar basado en la sumatoria de varios marcadores para definir una terapéutica a seguir. Es aquí donde la medición de la gasometría arterial y venosa juega un papel importante al brindar nuevos marcadores como herramientas pronósticas en pacientes con choque séptico.

La Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de la Clínica Oncológica Aurora (lugar donde se realizó el proyecto investigativo), tiene como segunda causa de egreso la sepsis y el choque séptico, además dispone de las herramientas para la correcta medición de los marcadores bioquímicos, por lo que la viabilidad y factibilidad en el desarrollo del proyecto no se verá truncado.

### **1.3. Pregunta de investigación**

En pacientes con choque séptico ¿El cociente entre la diferencia de la presión venosa y arterial de dióxido de carbono con la diferencia en el contenido arterio venoso de oxígeno ( $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$ ) igual o mayor a 1.4 en combinación con un nivel de lactato igual o superior a 2 mmol/L cuantificados al inicio del estado de choque están relacionados con un incremento en la mortalidad durante la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos?

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Marco conceptual

El choque es definido como la hipoxia global de los tejidos secundario a un imbalance entre el aporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) y la demanda de oxígeno (VO<sub>2</sub>) (3). La hipoxia tisular resulta de una respuesta inflamatoria sistémica o de una falla circulatoria, y es un importante indicador de enfermedad grave que precede a la falla multiorgánica. El desarrollo de falla orgánica predice resultados en el paciente séptico (2,3).

Tomando como base la última definición de sepsis conocida como Sepsis 3 (3), la sepsis se define como un síndrome caracterizado por la falla de uno o más órganos resultantes de una respuesta anormal del huésped frente a un proceso infeccioso. El choque séptico es un sub escenario de la sepsis donde existe un estado de hipoperfusión grave que se caracteriza a nivel bioquímico por un incremento del lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L y por la necesidad de requerir vasopresores para mantener la tensión arterial media por encima de 65 mmHg posterior a una adecuada reanimación volumétrica. Los términos SIRS y sepsis grave fueron eliminados (3).

La falla orgánica, es más considerada con un proceso que un evento. Deber ser visto como un continuo y no simplemente como un estado “presente” o “ausente”. Sin embargo, su valoración requiere ser basada en una escala que comprende la evaluación de diferentes órganos y sistemas y por lo cual en el consenso de Paris realizado en 1994 se crea la llamada escala SOFA (por sus siglas en inglés Sepsis-related Organ Failure Assessment) y la cual permite describir cuantitativamente y objetivamente el grado de disfunción de órgano (17). (figura 1 y 2)

La escala SOFA permite mejorar el entendimiento de la historia natural de la enfermedad y su evolución hacia la falla o disfunción de órgano además valora el efecto de la terapéutica sobre la evolución del paciente (17). Es importante mencionar que el puntaje SOFA está diseñada no para predecir resultados sino para describir una secuencia de complicaciones en el paciente críticamente

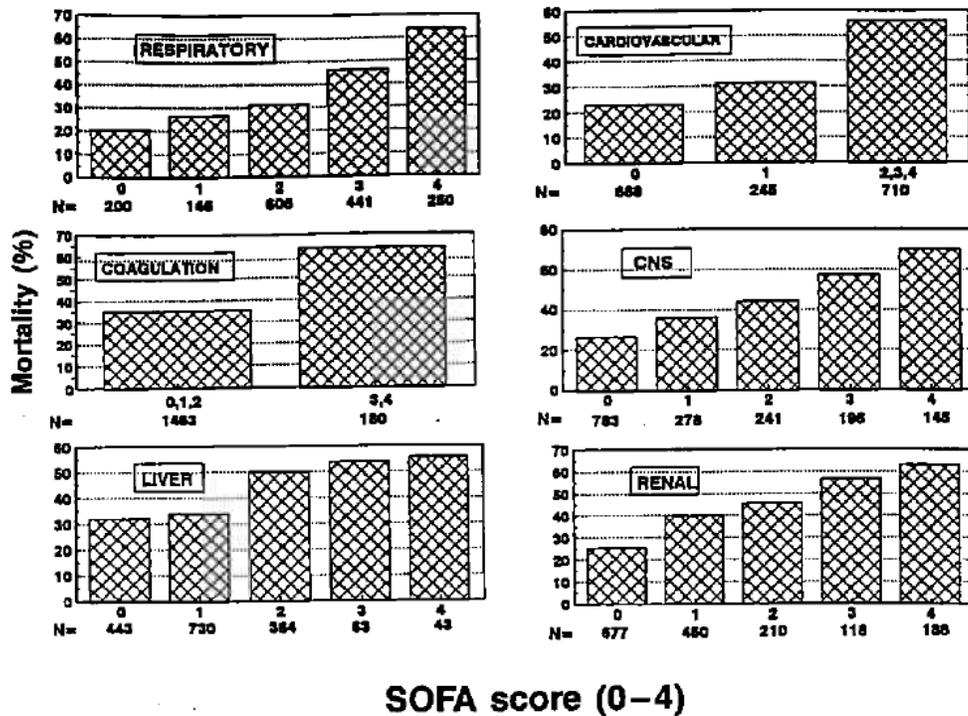
enfermo. Sin embargo, un puntaje SOFA alto está asociado con una probabilidad elevada de mortalidad (ver figura 2). Con base en la última definición propuesta para sepsis, un puntaje de 2 o más puntos en la escala SOFA es diagnóstico de sepsis (3).

**Escala SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment)**

|  | 0            | 1               | 2  | 3  | 4   |
|--|--------------|-----------------|--|--|---|
| <b>Respiración<sup>a</sup></b><br>PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o<br>SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> | >400         | <400<br>221–301 | <300<br>142–220                                    | <200<br>67–141   | <100<br><67   |
| <b>Coagulación</b><br>Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>   | >150         | <150            | <100   | <50  | <20   |
| <b>Hígado</b><br>Bilirubina (mg/dL)  | <1,2         | 1,2–1,9         | 2,0–5,9  | 6,0–11,9   | >12,0   |
| <b>Cardiovascular<sup>b</sup></b><br>Tensión arterial  | PAM ≥70 mmHg | PAM <70mm Hg    | Dopamina a <5 o<br>dobutamina a<br>cualquier dosis | Dopamina a dosis de<br>5,1-15 o<br>Epinefrina a ≤ 0,1 o<br>Norepinefrina a ≤ 0,1 | Dopamina a dosis de<br>>15 o<br>Epinefrina > 0,1 o<br>Norepinefrina a > 0,1 |
| <b>Sistema Nervioso Central</b><br>Escala de Glasgow   | 15           | 13–14           | 10–12  | 6–9  | <6  |
| <b>Renal</b><br>Creatinina (mg/dL)<br>o flujo urinario (mL/d)  | <1,2         | 1,2–1,9         | 2,0–3,4  | 3,5–4,9<br><500  | >5,0<br><200  |

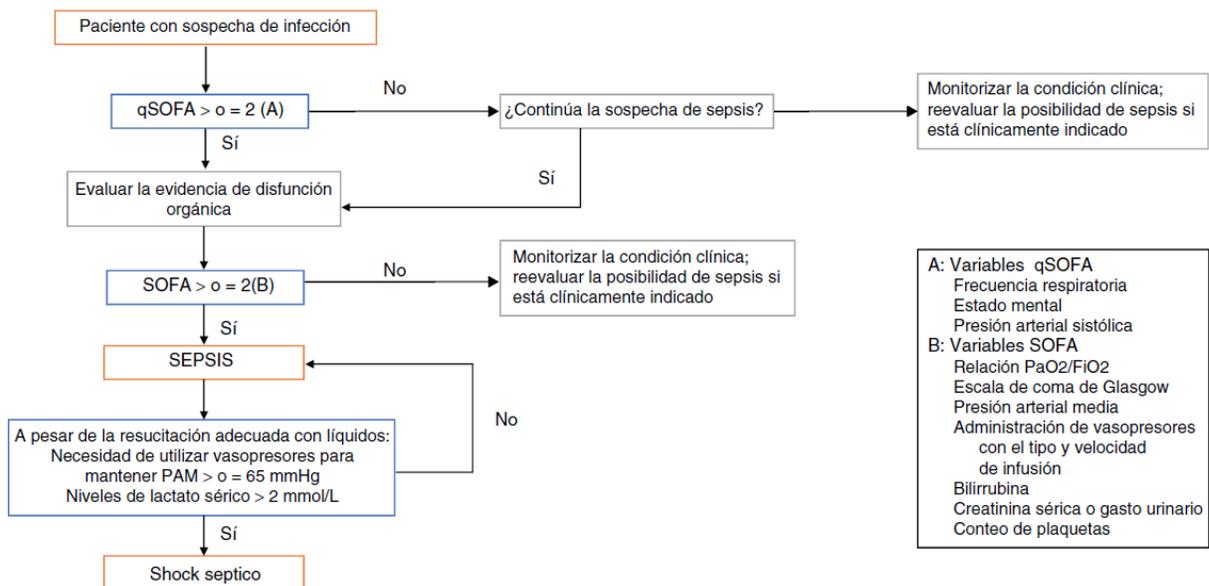
PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; <sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

**Figura 1.** Tomado de: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.



**Figura 2.** Tomado de: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.

Además, este consenso propone un nuevo termino denominado qSOFA (por quick de rápido en inglés) donde se atribuye una puntuación de 1 a cada una de las tres variables a estudiar: compromiso en el estado mental, presión arterial sistémica  $\leq 100$  mmHg y una frecuencia respiratoria  $\geq 22$  resp/min. Esta escala abreviada predice de forma temprana y rápida junto a la cama del paciente la probabilidad que un paciente con un proceso infeccioso de base se encuentre séptico. Solo dos puntos son suficientes para catalogarlo como sospechoso de cursar falla orgánica. Esto obliga al médico a realizar la serie de exámenes descritos en la escala SOFA para tener certeza diagnóstica (3). El protocolo se resume así:



**Figura 3.** Tomado de: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.

La Sepsis producen una respuesta inflamatoria, inmune, hormonal y metabólica, en cuya fase aguda está asociada con un incremento en la respuesta mitocondrial y en la actividad metabólica. La combinación de una respuesta infamatoria grave con cambios endocrinos secundarios produce una disminución en la producción energética, compromiso en la tasa metabólica y un deterioro en los diferentes procesos celulares normales que llevan a la disfunción multiorgánica. Esta falla es atribuida a los efectos de los mediadores pro inflamatorios que inducen cambios circulatorios resultando en hipoxia tisular y daño celular (2,18).

## 2.2. Estado del arte

De acuerdo a reportes de Estados Unidos, se ha observado que las mujeres tienen una baja incidencia de sepsis, aun así, la mortalidad asociada resulta ser similar en ambos géneros. Estas diferencias en cuando a las diferencias presentadas se mantienen sin explicación, pero podría estar involucradas efectos hormonales, respuesta inmunológica adaptativa y la respuesta cardiovascular a señales emitidas por citoquinas pro inflamatorias. La raza también se ha visto como un importante factor asociado a la sepsis. La incidencia en Estados Unidos es más alta en la población no blanca, especialmente en Afroamericanos. Esta diferencia abre líneas de investigación para determinar si son atribuibles a factores propios de la raza o a condiciones que rodean específicamente a esta población como el tiempo de acceso a los servicios de salud, estado de inmunización, pobreza, comorbilidades incluyendo VIH, diabetes, falla renal y otras circunstancias. Sin embargo, la incidencia alta de infecciones graves y disfunción orgánica en pacientes de África permanece elevada aun controlando muchos de estos factores lo que sugiere que el factor genético podría estar involucrado (2,4).

Pacientes de edad avanzada son más propensos a desarrollar sepsis (2). La incidencia fue más alta en infantes (5.3 casos /1000 infantes menores de 1 año), disminuyó rápidamente en niños (0.2 casos/ 1000 niños entre 5 a 14 años), se incrementó lentamente durante la edad adulta (5.3 casos / 1000 personas entre 60 y 64 años), y se evidenció un pico significativo en ancianos (26.2 casos / 1000 personas mayores de 85 años). Hubo también un incremento significativo en la incidencia de sepsis entre jóvenes adultos infectados con VIH (4).

Un estudio observacional publicado en 2014 acerca de pacientes quienes ingresaron a 11 unidades de cuidado intensivo en Francia entre 1997 y 2011 con sepsis o choque séptico se encontró que el 31% estaba inmunocomprometido por SIDA, trasplante de órgano sólido, neutropenia, cáncer sólido o hematológico sin neutropenia, desorden inflamatorio e inmunodeficiencia primaria. Únicamente el SIDA, neutropenia y el cáncer fueron un factor de riesgo independiente para mortalidad a 28 días comparados con los pacientes inmunocompetentes (19). El consumo de alcohol ha mostrado incrementar el riesgo de cursar con sepsis y choque séptico y de la mortalidad asociada. Aunque el

tabaco es actualmente un factor de riesgo muy bien conocido para desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), la evidencia para asociación a sepsis es menos robusta (20).

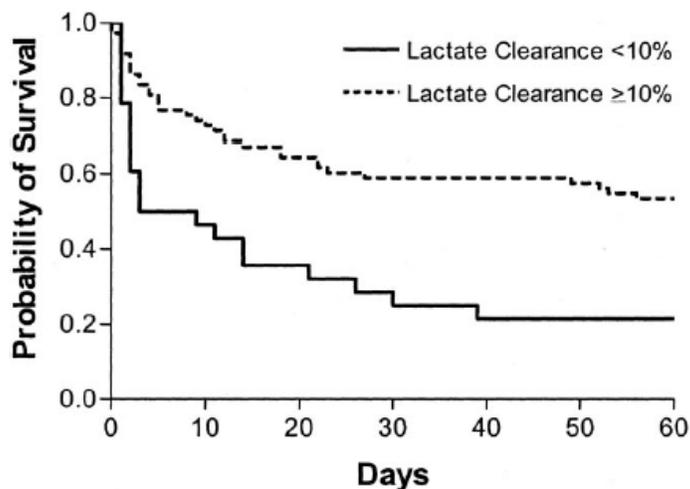
Cuando la entrega de oxígeno no supe las demandas de oxígeno por parte de los tejidos, hay un incremento en la extracción de oxígeno a nivel celular como compensación. Si el imbalance entre la entrega y el consumo de oxígeno se mantiene, la respuesta compensatoria falla resultando en un debito de oxígeno con la consecuente hipoxia global tisular, metabolismo anaeróbico y concluyendo con la producción de lactato (10).

En un meta análisis de ensayos controlados aleatorizados que evaluó los efectos de la terapia guiada por depuración temprana de lactato sobre la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico se pudo concluir que el uso de la depuración de lactato está asociado con una reducción en el riesgo de muerte en pacientes adultos con sepsis. Sin embargo, los datos fueron limitados por insuficiente información, por lo que se recomendó precaución en el momento de la extrapolación de los datos (21).

La sensibilidad y la especificidad de la medición aislada de las concentraciones de lactato como marcador de hipoperfusión ha sido debatida; sin embargo, la medición seriada o la depuración de lactato sobre el tiempo puede ser un mejor pronosticador de falla orgánica y de mortalidad (22) (ver figura 4). La revisión sistemática de la literatura evidencia que las mediciones repetidas cada 12 horas pueden diferenciar aquellos pacientes quienes tendrán un buen desenlace de aquellos quienes podrían fallecer, pero mediciones en intervalos de tiempo más cortos pueden ser de gran ayuda. Vincent et al, en la revisión sistemática del 2016 recomienda revisar las concentraciones séricas de lactato cada 1 – 2 horas si existe una condición aguda (23).

En un estudio descriptivo prospectivo, se pudo determinar que los niveles de lactato permiten predecir la mortalidad hospitalaria a 28 días de forma independiente después de controlar la presión arterial (ver figura 5), por lo que se concluyó que la medición de lactato provee información pronostica importante independientemente de la presencia o ausencia de hipotensión (24). Así mismo en un ensayo aleatorizado multicéntrico conducido en 28 unidades de cuidados intensivos de 5 países, se procuró determinar la efectividad de la medición de la perfusión tisular a través del

llenado capilar comparado con la medición del lactato sérico en pacientes con choque séptico y observando que los métodos clínicos no son superiores a la medición del lactato en predecir mortalidad a 28 días (25).

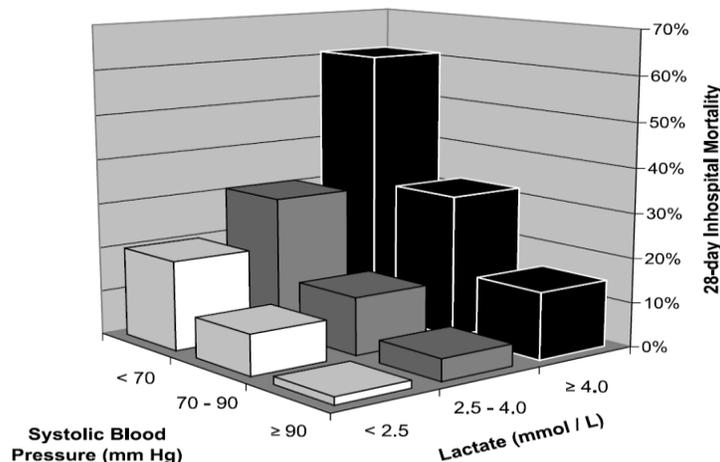


**Figura 4.** Tomado de: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004;32(8):1637-42

Las concentraciones séricas de lactato pueden ser usadas para determinar la severidad de la enfermedad en las unidades de cuidado intensivo. La depuración de lactato definida como el cambio en los niveles de lactato entre dos puntos diferentes en el tiempo, es el parámetro más rápido y menos costoso que tiene el potencial para servir de meta cuantitativa en la reanimación del paciente en sepsis y choque séptico y así disminuir la mortalidad hospitalaria. La elevación persistente en las concentraciones de lactato por más de 24 horas está asociada con una tasa de mortalidad tan alta hasta del 89% (10). El lactato es un fuerte predictor de resultados si es asociado con los cambios en la cuantificación en los niveles del mismo. La disminución del lactato en fases tempranas se ha correlacionado con mejoría en los parámetros de perfusión. Para ello se ha recomendado como meta una disminución del lactato del 20% cada 2 horas en las primeras 8 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y que ha evidenciado disminución en la mortalidad (9).

Con respecto a la saturación central venosa de oxígeno (ScVO<sub>2</sub>), ella empieza a disminuir inmediatamente cuando el aporte de oxígeno desciende, por lo que una ScVO<sub>2</sub> baja no necesariamente es hipoxia tisular. No hay un valor único crítico de ScVO<sub>2</sub> por debajo del cual se desarrolla la hipoxia tisular, porque la ScVO<sub>2</sub> depende de muchos factores por ejemplo la presión

barométrica, la presión de oxígeno, el hematocrito, la hemoglobina, la contractilidad miocárdica entre otros (26).



**Figura 5.** Tomado de: Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. Intensive Care Med. 2007;33(11):1892-9

Los valores de saturación central venosa de oxígeno (ScVO<sub>2</sub>) se obtienen midiendo la saturación de oxígeno en sangre venosa que retorna al corazón. En una forma simple, representa el equilibrio entre el oxígeno entregado y el consumido. Sin embargo, el mecanismo es más complejo, ya que el suministro de oxígeno (flujo macro circulatorio), distribución (flujo micro circulatorio) y procesamiento (la función mitocondrial) deben funcionar sinérgicamente para mantener la fisiología normal. Por tanto, una ScVO<sub>2</sub> baja puede indicar una disminución en el suministro de oxígeno, un aumento en la extracción del mismo o una combinación de los dos. (26).

En el protocolo de reanimación guiada por metas tempranas descrito por Rivers en el 2001 (27), donde define una ScVO<sub>2</sub> normal por encima de 70%, se optimizó la ScVO<sub>2</sub> baja a través de la incremento del suministro de oxígeno mediante la mejoría de la saturación arterial de oxígeno, el gasto cardíaco o la capacidad de transporte de oxígeno (27). En consecuencia, se puede categorizar las deficiencias en el intercambio de oxígeno en tres tipos de falla antes mencionadas: 1. Macro circulatorias 2. Micro circulatorias 3. Fallo mitocondrial. En algunos casos, la ScVO<sub>2</sub> puede estar incrementada, fenómeno conocido como disoxia tisular y en donde aumentar el suministro de oxígeno no mejorará el problema (26–29).

Con respecto a la ScVO<sub>2</sub> y la mortalidad, un estudio multicéntrico realizado en 619 pacientes donde se estratificó la ScVO<sub>2</sub> en tres grupos: Hipoxia (ScVO<sub>2</sub> < 70%), Normoxia (ScVO<sub>2</sub> 71% - 89%) e Hiperoxia (ScVO<sub>2</sub> 90% - 100%) se encontró que la mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico fue significativamente más alta tanto en el grupo de la hipoxia e hiperoxia (40% y 34% respectivamente) (26).

Desde la publicación de la llamada “reanimación guiada por metas tempranas” (EGDT por sus siglas en inglés) publicado por Rivers en el 2001 y donde se incluye mantener una ScVO<sub>2</sub> > 70% en pacientes con sepsis y choque séptico (27), diferentes guías han propuesto mantener esta meta durante las primeras 6 horas de ingreso al departamento de urgencias como estrategia para disminuir la mortalidad en este tipo de pacientes (30), sin embargo esta recomendación aún permanece controversial (29). Desde la publicación de Rivers (27), la idea que la relación entre ScVO<sub>2</sub> baja y resultados fatales en pacientes sépticos ha sido ampliamente demostrada y mantenida. Actualmente tal relación no ha sido demostrada en estudios multicéntricos prospectivos realizados ya sea en el departamento de urgencias o en unidad de cuidados intensivos (26,31).

Boulain et al, en un estudio de prevalencia evidenció que el promedio inicial de ScVO<sub>2</sub> en pacientes con sepsis y choque séptico fue del 74.1% +/- 11% y no hubo diferencias en la mortalidad a 28 días reportada entre sobrevivientes y no sobrevivientes, sin embargo, en aquellos pacientes con ScVO<sub>2</sub> por debajo del 70% la mortalidad a 28 días fue del 37.8% con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los que no tenían ScVO<sub>2</sub> baja (p=0.049). Además, en este estudio se demostró que con una ScVO<sub>2</sub> baja inicial, la mortalidad a 28 días se mantenía sin cambios a pesar de una adecuada reanimación y aun con un lactato normal, por lo que la ScVO<sub>2</sub> baja se consideró como una variable independiente asociada a mortalidad (31).

Otros estudios más recientes, donde se evalúa la asociación entre ScVO<sub>2</sub> < 70% en las primeras 6 horas de reanimación y mortalidad a 90 días, concluyeron que la mortalidad es más elevada de persistir con ScVO<sub>2</sub> baja (44% vs 38% p=0.033), sin embargo, el análisis multivariado en este mismo estudio demostró que una ScVO<sub>2</sub> < 70% no emergió como un factor de riesgo significativo para muerte. Los hallazgos iniciales posiblemente son atribuidos a disfunción miocárdica subyacente la cual es comúnmente encontrada en el paciente con sepsis y choque séptico (28).

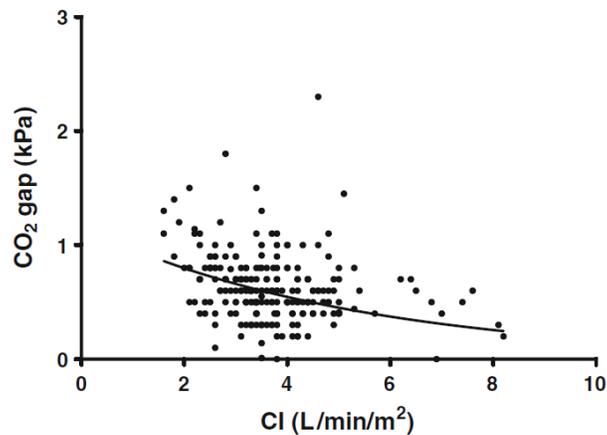
Al igual que lactato, la reanimación hemodinámica no debería ser basada únicamente en la ScVO2 debido a que como se ha mencionado existen limitaciones potenciales, tanto que los cambios en la ScVO2 no siempre reflejan los procesos patológicos de base por ejemplo la situación donde la interpretación puede ser confusa como los valores denominados “normales” (9,29).

Los valores de ScVO2 normales no garantizan una adecuada perfusión tisular y otros parámetros circulatorios son necesarios para guiar una adecuada reanimación (14). En cualquier caso, el uso racional de ScVO2 requiere una integración personalizada y multimodal con algoritmos que incluyan otras importantes variables metabólicas y hemodinámicas como la presión arterial, el gasto cardiaco, el lactato, el gap PCO2 (Pv-aCO2) y marcadores de perfusión periférica (14,29). Como se ha mencionado, una optimización temprana en las metas de ScVO2 mejoran los resultados en pacientes con sepsis y choque séptico, reforzando la idea que las alteraciones en la perfusión de tisular son dependientes del flujo al menos durante los estadios tempranos (29). Sin embargo, la normalización de los parámetros hemodinámicos no garantiza una adecuada perfusión y de hecho un número substancial de pacientes progresan a la falla multiorgánica y muerte aun cumpliendo las metas de ScVO2. Por ello se ha motivado la investigación en que la diferencia veno-arterial de dióxido de carbono (Pv-aCO2) puede reflejar un adecuado flujo sanguíneo durante los estado de choque (15).

Bajo condiciones fisiológicas, la Pv-aCO2 usualmente no excede los 6 mmHg (0.8 KPa) y refleja un adecuado flujo de sangre venosa. A nivel de la microcirculación existe una relación inversa entre el gap de CO2 (Pv-aCO2) y el índice cardiaco el cual se ha descrito en los pacientes críticamente enfermos. En pacientes en quienes se ha cumplido las metas de reanimación, un punto de corte de Pv-aCO2 de 6 mmHg puede discriminar entre una alta y baja tasa de depuración de lactato y gasto cardiaco. Por lo anterior, los valores de ScVO2 como subrogados de la perfusión tisular y el gap de PCO2 como un subrogado del gasto cardiaco pueden ser de ayuda durante la reanimación del paciente críticamente enfermo (14,16,32) (ver figura 6).

Recientes datos sugieren que una Pv-aCO2 alta podrían identificar pacientes con sepsis quienes a pesar de lograr las metas de metabolismo de oxígeno persisten inadecuadamente reanimados y lo que reafirma la noción que la Pv-aCO2 es un marcador de perfusión global debido a su habilidad

para detectar alteraciones en el flujo sanguíneo o aun incluso detectar la generación anaeróbica de CO<sub>2</sub> (15,16).

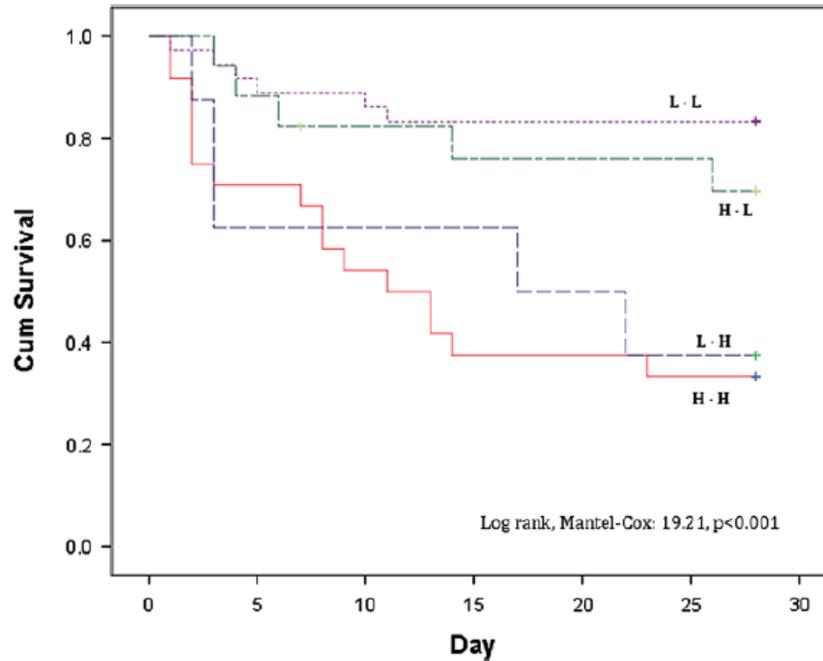


**Figura 6.** Correlación entre Pv-aCO<sub>2</sub> y gasto cardiaco en pacientes con choque séptico.  
Tomado de: Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients.  
Intensive Care Med. 2013;39(6):1034-9.

Recientes datos sugieren que una Pv-aCO<sub>2</sub> alta podrían identificar pacientes con sepsis quienes a pesar de lograr las metas de metabolismo de oxígeno persisten inadecuadamente reanimados y lo que reafirma la noción que la Pv-aCO<sub>2</sub> es un marcador de perfusión global debido a su habilidad para detectar alteraciones en el flujo sanguíneo o aun incluso detectar la generación anaeróbica de CO<sub>2</sub> (15,16).

En un estudio observacional prospectivo donde se tomó una Pv-aCO<sub>2</sub>  $\geq 6$  mmHg como elevada, se predefinieron grupos acorde a la evolución de la diferencia veno-arterial de CO<sub>2</sub> durante las primeras horas de reanimación así: 1. Pv-aCO<sub>2</sub> persistentemente alta (alta desde el T0 a T6), 2. Pv-aCO<sub>2</sub> incrementándose (normal a T0, alta a T6), 3. Pv-aCO<sub>2</sub> disminuyendo (alta T0, normal T6) y 4. Pv-aCO<sub>2</sub> persistentemente normal (normal T0 a T6) encontraron que la mortalidad a 28 días fue estadísticamente significativa en el grupo donde la Pv-aCO<sub>2</sub> era persistentemente alta comparada con aquellos que evolucionaban con una Pv-aCO<sub>2</sub> normal concluyendo que la Pv-aCO<sub>2</sub> persistentemente alta en las primeras 6 horas de reanimación en pacientes con choque séptico se asocian con más disfunción orgánica y peores resultados a los 28 días. Los mismos resultados se encontraron en aquellos pacientes en quienes se logró una ScVO<sub>2</sub>  $> 70\%$  pero mantuvieron una Pv-aCO<sub>2</sub> alta desde T0 hasta T6 e inclusive la mortalidad a 28 días fue más alta en aquellos cuya

persistencia elevada se mantuvo hasta 12 horas posteriores al inicio de la reanimación (15). (ver figura 7)

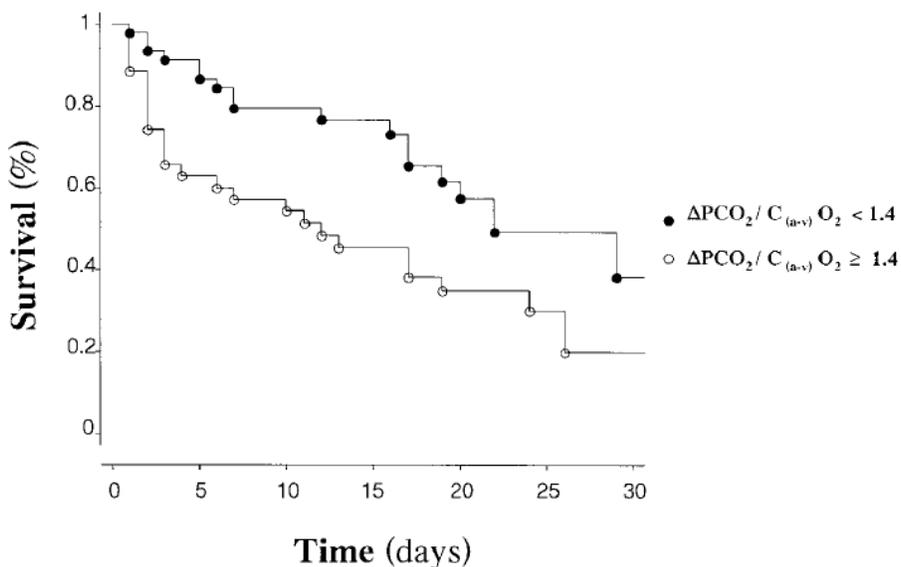


**Figura 7.** Tomado de: Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. Crit Care. 2013;17(6):R294

Acorde a la ecuación de Fick, el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y la producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) están relacionados con el gasto cardiaco. Bajo condiciones aerobias, el  $VCO_2$  se aproxima al  $VO_2$ , consecuentemente el  $Cv-aCO_2$  se aproxima al  $Ca-vO_2$ . En otras palabras, el  $VCO_2$  no debería ser más alta que el consumo de oxígeno por lo que el llamado cociente respiratorio ( $VCO_2/VO_2$ ) no debe ser más alto que 1. Sin embargo, bajo ciertas condiciones tales como el ejercicio progresivo en el cual el  $VO_2$  se incrementa en respuesta a las demandas metabólicas, el  $VCO_2$  puede superar el  $VO_2$  ya que se ha alcanzado un umbral anaeróbico. Durante el choque circulatorio el  $VCO_2/VO_2$  se ve incrementado como consecuencia del metabolismo anaerobio. De forma interesante, después de la reversión del estado de choque, el cociente respiratorio retorna a valores normales. Por lo anterior, el  $Cv-aCO_2/Ca-vO_2$  podría ser usado como subrogado del  $VCO_2/VO_2$  (33). (ver Figura 8).



Mekontso et al, puso en evidencia una buena correlación entre la Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> como un subrogado del Cv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> usando las presiones de CO<sub>2</sub> en cambio de los contenidos de CO<sub>2</sub> (32). Se observó una buena concordancia entre la Pv-aCO<sub>2</sub> y Cv-aCO<sub>2</sub>, especialmente cuando la Pv-aCO<sub>2</sub> se encuentra en rangos normales (< 6 mmHg) ya que ambos mantuvieron en una relación cuasi lineal, sin embargo, esta relación podría no comportarse de forma lineal si los valores de Pv-aCO<sub>2</sub> están en rangos no normales. El cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> es relativamente fácil de calcular y el valor debería ser equivalente al cociente Cv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> cuando la PCO<sub>2</sub> y la ScVO<sub>2</sub> se acercan a la normalidad. Usando un valor de 1.4 resultante del cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>, éste predijo la presencia de hiperlactatemia con una sensibilidad del 79% y una especificidad del 84%, con un valor predictivo positivo del 86% y un valor predictivo negativo del 80% (32). (ver figura 10)



**Figura 10.** Tomado de: Combination of veno arterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. Intensive Care Med. 2002;28(3):272-7

### 3. HIPÓTESIS

#### 3.1. Hipótesis nula

En pacientes con choque séptico, el cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> con un valor de corte  $\geq 1.4$  y el lactato  $\geq 2$  mmol/L medidos al inicio del estado de choque, no se asocia con la mortalidad durante la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos.

$$\pi \text{ Pie} = \pi \text{ Pine}$$

#### 3.2. Hipótesis Alternativa

En pacientes con choque séptico, el cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> con un valor de corte  $\geq 1.4$  y el lactato  $\geq 2$  mmol/L medidos al inicio del estado de choque, si se asocia con la mortalidad durante la estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos.

$$\pi \text{ Pie} \neq \pi \text{ Pine}$$

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre el cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  y el lactato con la mortalidad en pacientes con choque séptico que ingresan a la unidad de cuidados intensivos.

### 4.2. Objetivos específicos

- Caracterizar los pacientes con choque séptico de acuerdo con variables sociodemográficas y clínicas.
- Describir los procesos infecciosos que conducen al desarrollo de choque séptico en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Oncológica Aurora.
- Establecer la asociación entre las variables demográficas, clínicas, el cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  y el lactato con la mortalidad hospitalaria en UCI en pacientes con choque séptico.
- Explicar la mortalidad en función del cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  y el lactato ajustado por las variables clínicas.
- Determinar las variables que explican el tiempo promedio al evento con respecto a la mortalidad para aquellos pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Oncológica Aurora.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1. Enfoque metodológico

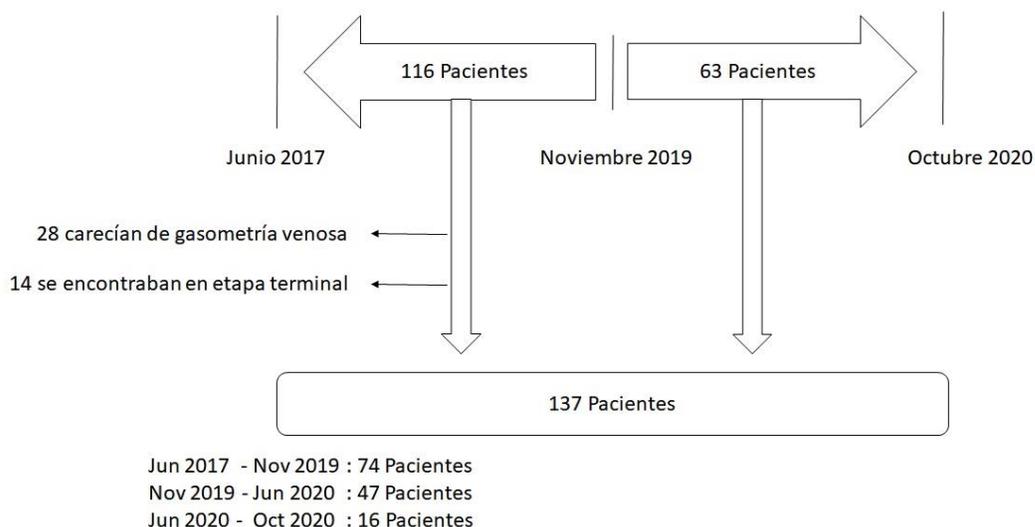
Desde el paradigma científico, el presente estudio se planteó en el marco positivista con un enfoque cuantitativo en el que a través de métodos estadísticos se pretendió conocer si la cuantificación del cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  junto con el lactato medidos al momento del inicio del choque séptico, predicen mortalidad intrahospitalaria en cuidados intensivos. Así mismo, se buscó definir si los biomarcadores de perfusión disponibles están asociados con el desenlace mortalidad en UCI.

### 5.2. Tipo de estudio

Se propuso un estudio de cohorte, de tipo observacional en el contexto de que se buscó observar en el tiempo la presencia del evento definido como “mortalidad”; es longitudinal ya que se realizó la medición hasta la presencia del evento; analítico porque buscó comprobar la hipótesis expuesta presentando medidas de impacto como el riesgo relativo, es ambiespectivo puesto que para la búsqueda del desenlace se extrajeron datos disponibles desde junio de 2017 hasta octubre de 2020.

Con respecto a la recolección de datos, Inicialmente se tenía como objetivo la recolección de forma prospectiva iniciando en noviembre de 2019 y culminando en junio de 2020. Sin embargo, varios factores principalmente la pandemia de COVID-19 del año 2020 hizo que el número de pacientes recolectados en ese periodo de tiempo no fuese el adecuado para brindar un análisis estadístico sólido habiéndose recolectado únicamente 47 pacientes en ese lapso de tiempo. Por ello se decidió prolongar la recolección de datos hasta el mes de octubre de 2020 y continuar la búsqueda de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión de forma retrospectiva hasta junio de 2017. (ver esquema 1)

### Esquema 1. Recolección de datos en el tiempo



El estudio se realizó en pacientes con choque séptico por cualquier causa, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Oncológica Aurora de la ciudad de Pasto, la cual está compuesta por 8 camas para la atención general.

### 5.3. Población

#### 5.3.1. Población de estudio

Pacientes con choque séptico que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Oncológica Aurora de la ciudad de Pasto.

#### 5.3.2. Protocolo para definir los pacientes

Para definir al choque séptico se utilizó la definición acorde a los criterios de la American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (34) y donde se hace refiere a un estado de hipotensión (Tensión arterial sistólica  $TAS < 90$  mmHg o Tensión arterial media  $TAM < 65$  mmHg) que persiste a pesar de una adecuada reanimación volumétrica en ausencia de otras causas de hipotensión.

No se toma en cuenta la definición descrita en Sepsis – 3 (3) donde la cuantificación del lactato hace parte de la definición operacional, puesto que uno de los objetivos del estudio es determinar la mortalidad en pacientes con lactato inicial normal. La presencia de infección fue establecida usando los criterios del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC de Atlanta) (35).

### 5.3.3. Criterios de inclusión

Como criterios de inclusión al estudio, se tuvo en cuenta a todos los pacientes mayores de edad que cursaron con un episodio nuevo de choque séptico por cualquier proceso infeccioso.

### 5.3.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de sepsis reciente o choque séptico en los últimos tres meses; se excluyeron además mujeres embarazadas, pacientes con cirrosis hepática, enfermedad renal crónica terminal o enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa

### 5.3.5 Diseño muestral

No se realizó diseño muestral, ya que se tomaron todos los pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión en el tiempo contemplado de realización del estudio.

## 5.4. Descripción de variables

| VARIABLE             | DEFINICIÓN OPERATIVA  | NATURALEZA                | NIVEL DE MEDICIÓN | CATEGORÍAS O UNIDAD DE MEDIDA  |
|----------------------|---|---------------------------|-------------------|--------------------------------|
| Género               | Condición genotípica del paciente que lo identifica como hombre o mujer   | Cualitativa – Dicotómica  | Nominal           | 1. Masculino<br>2. Femenino    |
| Edad                 | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento del estudio   | Cuantitativa – Discreta   | Razón             | Años                           |
| Nivel socioeconómico | Medida total económica y sociológica que combina la preparación laboral de una persona, de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus | Cuantitativa - Politómica | Nominal           | 1. Bajo<br>2. Medio<br>3. Alto |

| VARIABLE            | DEFINICIÓN OPERATIVA   | NATURALEZA                | NIVEL DE MEDICIÓN | CATEGORÍAS O UNIDAD DE MEDIDA  |
|---------------------|--|---------------------------|-------------------|--|
|                     | ingresos, educación y empleo.  |                           |                   |  |
| Estado civil        | Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes. | Cuantitativa - Politómica | Nominal           | 1. Soltero<br>2. Casado<br>3. Unión libre<br>4. Divorciado<br>5. Viudo |
| Procedencia         | Lugar donde reside el sujeto de estudio.   | Cuantitativa - Dicotómica | Nominal           | 1. Urbano<br>2. Rural  |
| Régimen de salud    | Conjunto de normas que rigen la vinculación de individuos y familiar al sistema general de seguridad social en salud.  | Cuantitativa - Politómica | Nominal           | 1. Subsidiado<br>2. Contributivo<br>3. Régimen especial                |
| Diagnóstico de base | Característica clínica que condiciona el padecimiento o enfermedad actual del individuo participante del estudio.  | Cuantitativa - Politómica | Nominal           | 1. Infección general<br>2. Hemato – oncológica<br>3. Tumor sólido      |
| Diagnóstico         | Subcategoría de la variable “diagnóstico de base” estratificada de forma dicotómica  | Cuantitativa - Dicotómica | Nominal           | 1. Oncológico<br>2. No oncológico                                      |
| PaO2                | Presión arterial de oxígeno que se transporta libre disuelto en sangre arterial.   | Cuantitativa – Continua   | Razón             | MmHg   |
| PaCO2               | Presión arterial de dióxido de carbono que se transporta libre en sangre arterial  | Cuantitativa – Continua   | Razón             | MmHg   |
| PvO2                | Presión venosa de oxígeno que se transporta libre disuelto en sangre venosa.   | Cuantitativa – Continua   | Razón             | MmHg   |
| PvCO2               | Presión venosa de dióxido de carbono que se transporta libre en sangre venosa.   | Cuantitativa – Continua   | Razón             | MmHg   |
| SaO2                | Porcentaje de saturación de oxígeno en la hemoglobina de sangre arterial.  | Cuantitativa – Discreta   | Razón             | %  |
| ScVO2               | Porcentaje de saturación oxígeno en la hemoglobina de sangre venosa  | Cuantitativa – Discreta   | Razón             | %  |
| Hb                  | Proteína encontrada en los eritrocitos encargada de transportar oxígeno desde  | Cuantitativa – Continua   | Razón             | gr/dl  |

| VARIABLE            | DEFINICIÓN OPERATIVA   | NATURALEZA              | NIVEL DE MEDICIÓN | CATEGORÍAS O UNIDAD DE MEDIDA |
|---------------------|--|-------------------------|-------------------|-------------------------------|
|                     | los pulmones hacia los tejidos, y dióxido de carbono desde ellos hacia los pulmones.   |                         |                   |                               |
| Lactato arterial    | Compuesto químico sintetizado a nivel bioquímico producto del metabolismo de carbohidratos en condiciones aerobias. El lactato arterial hace referencia a la concentración de lactato transportado en sangre arterial.   | Cuantitativa – Continua | Razón             | mmol/L                        |
| CaO <sub>2</sub>    | Cantidad de oxígeno en mililitros que se transporta tanto libre en plasma como unido a la hemoglobina en sangre arterial.  | Cuantitativa – Continua | Razón             | ml /100 ml de sangre          |
| CvO <sub>2</sub>    | Cantidad de oxígeno en mililitros que se transporta tanto libre en plasma como unido a la hemoglobina en sangre venosa.  | Cuantitativa – Continua | Razón             | ml /100 ml de sangre          |
| Ca-vO <sub>2</sub>  | Diferencia del contenido arterio-venoso de oxígeno   | Cuantitativa – Continua | Razón             | ml / 100 ml de sangre         |
| Pv-aCO <sub>2</sub> | Diferencia de la presión veno- arterial de dióxido de carbono  | Cuantitativa – Discreta | Razón             | MmHg                          |
| APACHE II inicial   | Es el acrónimo en inglés de Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II que es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades que brinda datos estáticos de la condición del paciente. El apache inicial hace referencia a la cuantificación de la escala al momento del ingreso del paciente al estudio. | Cuantitativa – Discreta | Razón             |                               |
| SOFA inicial        | Acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment Score. Escala que valora el grado de disfunción y compromiso de  | Cuantitativa – Discreta | Razón             |                               |

| VARIABLE                     | DEFINICIÓN OPERATIVA   | NATURALEZA                | NIVEL DE MEDICIÓN | CATEGORÍAS O UNIDAD DE MEDIDA   |
|------------------------------|--|---------------------------|-------------------|---|
|                              | diferente órganos y sistemas. Brinda datos dinámicos acerca de la condición del paciente. El SOFA inicial hace referencia a la cuantificación de la escala al momento del ingreso del paciente al estudio. |                           |                   |   |
| Proceso infeccioso           | Foco infeccioso documentado que condicional el estado de choque séptico  | Cualitativa – Politémica  | Nominal           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumonía</li> <li>2. Abdominal</li> <li>3. Urinario</li> <li>4. Tejidos blandos</li> <li>5. Sistema nervioso central</li> <li>6. Sitio no especificado</li> <li>7. Otros</li> </ol> |
| Mortalidad observada         | Defunción de un paciente que se presenta dentro de la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos.   | Cuantitativa – Dicotómica | Nominal           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falleció</li> <li>2. No Falleció</li> </ol>   |
| Días de estancia en UCI      | Número de días que el paciente permaneció hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos.   | Cuantitativa – Continua   | Razón             | Días de estancia  |
| Días de ventilación mecánica | Número de días que el paciente permaneció con soporte ventilatorio invasivo.   | Cuantitativa – Continua   | Razón             | Días de ventilación mecánica  |

### 5.5. Recolección de la información

Al momento de ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos, el equipo en turno en la unidad de cuidados intensivos liderados por el médico y conformado por la enfermera jefe y le fisioterapeuta establecieron si el paciente cumplía los criterios para formar parte de la corte de estudio.

A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les dispuso de un catéter venoso central (CVC) ya sea en la vena yugular o en la vena subclavia. Se utilizó el criterio clínico y radiológico para definir la adecuada localización del extremo distal del catéter y determinar que el extremo distal del catéter se haya posicionado en la desembocadura de la vena cava superior sobre la aurícula derecha. Así mismo se dispuso de un catéter arterial para monitorización de la tensión arterial a nivel de la arteria femoral. Se tomaron muestras para cultivos respectivos y se administró el tratamiento antibiótico de amplio espectro dentro de la primera hora de haberse establecido el diagnóstico de choque séptico, todo de acuerdo a los lineamientos de la guía sobreviviendo a la sepsis (36).

Inmediatamente después de la colocación de los dispositivos vasculares, una muestra de sangre venosa tomada del CVC y otra muestra obtenida de la línea arterial fueron obtenidas de forma simultánea para el análisis gasométrico (a través de una máquina ABL 90 FLEX, Radiometer Copenhagen, Dinamarca) y se procedió a la determinación de las siguientes variables: presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), presión venosa de oxígeno (PvO<sub>2</sub>), presión venosa de dióxido de carbono (PvCO<sub>2</sub>), saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), saturación venosa de oxígeno (ScvO<sub>2</sub>), hemoglobina por gases arteriales (Hb) y lactato arterial. Con ellos, se calculó el contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>), contenido venoso de oxígeno (CvO<sub>2</sub>), diferencia del contenido arterio-venoso de oxígeno (Ca-vO<sub>2</sub>) y la diferencia de la presión veno-arterial de dióxido de carbono (Pv-aCO<sub>2</sub>); así:

- $CaO_2 = (1.34 \times SaO_2 \times Hb) + (0.003 \times PaO_2)$
- $CvO_2 = (1.34 \times SvO_2 \times Hb) + (0.003 \times PvO_2)$
- $Ca-vO_2 = CaO_2 - CvO_2$
- $Pv-aCO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$

Todos los pacientes fueron reanimados de acuerdo a la guía más reciente “campana sobreviviendo a la sepsis” (36–38) con el objetivo de lograr una tensión arterial media TAM  $\geq 65$  mmHg administrando una carga de cristaloides – Ringer lactato 30 cc/kg en infusión para 30 minutos, de no conseguir dicha meta, la norepinefrina fue el primer vasopresor elegido para obtener las metas de TAM propuestas hasta una dosis máxima de 1 mcg/kg/min. En caso de no lograr la meta establecida, se inició vasopresina a titularse hasta una dosis máxima de 4 U/hora con el objetivo de

disminuir la tasa de infusión de norepinefrina, pero nunca como un único vasopresor. En caso de persistir con hipotensión se agregó adrenalina hasta una dosis máxima de 0.5 mcg/kg/min en infusión continua. Siguiendo los lineamientos descritos por Rivers (27), si la ScVO<sub>2</sub> era < 70% y el Hematocrito era menor del 30%, se transfundió unidades de glóbulos rojos para optimizar el aporte de oxígeno y lograr un hematocrito superior al a cifra descrita; de persistir la ScVO<sub>2</sub> por debajo del 70% se inició infusión de dobutamina a una dosis de 2.5 mcg/kg/min para lograr una ScVO<sub>2</sub> superior al 70%. En caso de que la dobutamina condicionara una TAM < 65 mmHg o provocara una frecuencia cardiaca (FC) > 120 lat/min, esta fue suspendida. El soporte mecánico ventilatorio invasivo se administró en caso de ser requerido bajo sedación con midazolam y analgesia con fentanil y ajustado a un volumen corriente de 6 a 8 ml/kg. La prescripción de hidrocortisona a dosis de 50 mg cada 6 horas se tuvo en cuenta solo en caso de choque séptico refractario definido como la necesidad de norepinefrina mayor a 1 mcg/kg/min o la necesidad de 2 o más vasopresores a pesar de una adecuada reanimación volumétrica. El control glucémico fue ajustado para mantener niveles de glucosa entre 130 y 180 mg/dl. Finalmente, protección gástrica y profilaxis anti trombótica se administraron acorde a las recomendaciones internacionales (36).

El tiempo 0 (T<sub>0</sub>) o tiempo inicial fue definido como el momento de inserción de las líneas vasculares donde se obtuvo la primera muestra de sangre arterial y venosa para el análisis gasométrico respectivo. Considerando que en condiciones aeróbicas, el VCO<sub>2</sub> debería no exceder el VO<sub>2</sub>, se determinó de acuerdo al estudio de Mekontso (32) un cociente Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq$  1.4 como anormal.

Se definieron dos grupos predeterminados acorde a los niveles de lactato y del cociente Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub> medidos así:

- **Grupo Expuesto:**  
Lactato  $\geq$  2 mmol/L y Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq$  1.4
- **Grupo No Expuesto:**  
Lactato  $\geq$  2 mmol/L y Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub> < 1.4  
Lactato < 2 mmol/L y Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq$  1.4  
Lactato < 2 mmol/L y Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub> < 1.4

El médico en turno, quien evaluó si el paciente fue candidato para el ingreso al estudio, brindó toda la información detallada del trabajo investigativo y solicitó la firma del consentimiento informado ya sea al propio paciente si el estado mental lo permitía o en caso contrario se le era solicitado al familiar acompañante para poder pertenecer a la cohorte de estudio. Se brindó la oportunidad de rehusarse a participar del proyecto y no brindar la información correspondiente.

#### **5.6. Instrumento de recolección de datos**

El instrumento de recolección incluye las escalas pronósticas APACHE II (ver anexo 1) y la escala SOFA (ver anexo 2) que fueron calculadas al momento de ingreso para valorar la severidad de la enfermedad.

Los datos obtenidos se registraron en la hoja denominada “Instrumento de Recolección de Datos” la cual se anexa al presente protocolo de investigación. (Anexo 3).

#### **5.7. Técnicas de recolección de datos**

Se inició la recolección de datos tomando a todos los pacientes con choque séptico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de la Clínica Oncológica Aurora y que cumplieron los criterios de ingreso al proyecto investigativo. Se tomaron tanto la gasometría arterial y venosa inicial. Todos estos registros se consignaron en la planilla de seguimiento correspondiente para cada paciente. La hoja de recolección de datos se detalla en el anexo 3.

#### **5.8. Procesamiento de la información**

Para la realización de todo el análisis estadístico se hizo uso del programa IBM SPSS Statistics versión 24.

##### **5.8.1. Análisis descriptivo o univariado**

Para variables cualitativas se realizó la descripción a través de frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para variables cuantitativas se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogórov – Smirnov.

Se describió la media con su desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico de acuerdo con la prueba de normalidad.

### **5.8.2. Análisis bivariado o comparativo**

Para dar respuesta al objetivo principal y determinar la asociación entre el cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> junto con el lactato (variable cualitativa definido como grupo expuesto y no expuesto) y el desenlace mortalidad se utilizó la prueba de Chi- cuadrado, esta prueba también se utilizó para cruzar el resto de variables cualitativas con la mortalidad. Si la frecuencia del evento estudiado entre los sujetos fue menor de 5 se utilizó la prueba exacta de Fisher para obtener la significancia.

Para obtener el valor de P de las variables cuantitativas como fueron el SOFA, APACHE II, días de ventilación mecánica y días de estancia en UCI con respecto a la mortalidad se utilizó la prueba de T de Student o U de Mann Whitney de acuerdo a la prueba de normalidad y para la obtención de los RR y sus respectivos intervalos de confianza se procedió a la realización de una regresión logística simple para cada variable y se aplicó la fórmula de Miettinen (39) para conversión del OR a RR tomando como referencia la prevalencia más baja con relación al evento. El análisis de supervivencia se realizó a través del análisis de las curvas de Kaplan Meier.

### **5.8.3. Análisis Multivariado**

Se incluyeron al modelo las variables que cumplieron el criterio estadístico en el cual a través del análisis bivariado el valor de P fue menor que 0,05. El segundo criterio de inclusión de variables fue Hosmer y Lemeshow ingresando aquellas cuyo valor de P fue  $\leq 0,25$  y el tercer criterio de inclusión fue el criterio clínico donde se incluyeron las variables que se relacionaron con el desenlace acordes al conocimiento científico (plausibilidad biológica).

Estas variables sustentaron el modelo tanto explicativo con relación al incremento en la mortalidad hospitalaria en cuidado intensivo, así como también al modelo probabilístico a través de una regresión logística binaria, como esta regresión nos reporta OR ajustados se recurrió a la conversión de la fórmula planteada por Miettinen en el artículo publicado por Schiaffino et al (39) para convertirlos a RR ajustados. Se realizó una regresión de Cox para determinar que variables

explicaban el tiempo promedio al evento con respecto a la mortalidad para aquellos pacientes que cumplan con los supuestos del análisis de supervivencia.

## **5.9. Control de errores y sesgos**

Per se, los estudios de cohortes representan un diseño de estudio menos sujeto a error sistemático en comparación con otros estudios observacionales, no es menos cierto que se deban tener en consideración algunas fuentes que puedan distorsionar los resultados (40):

### **5.9.1. Sesgo de selección**

No hubo sesgo de selección al recurrir al censo como método de recolección de sujetos para el estudio y los cuales cumplieron con los criterios de inclusión definidos para pertenecer a la cohorte de estudio. Así mismo la “ausencia de pérdidas” dadas las características del estudio disminuyen significativamente la posibilidad de sesgo de selección.

### **5.9.2. Sesgo de información**

Se revisó la hoja de vida de la máquina de gases previo al inicio del estudio verificando el record de mantenimiento de la misma, así como también velando por la calibración periódica del equipo a cargo del área de ingeniería biomédica. Todos los datos fueron tomados de las muestras de sangre realizados en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Para la obtención del dato en la cohorte prospectiva se realizó la medición junto al paciente y para la cohorte retrospectiva se verificó que tanto la gasometría arterial como la gasometría venosa tuviesen el mismo intervalo de tiempo registrado en la toma de la muestra.

### **5.9.3. Sesgo de confusión**

Se controlaron variables que pudieron ser confusoras con los modelos de regresión. Ya que el investigador conocía la hipótesis del proyecto, para no incurrir en el sesgo del observador, el médico tratante desconocía el valor del cociente  $Pv-aCO_2 / Ca-vO_2$  realizado al inicio del estudio y su valor era conocido por el investigador únicamente cuando la variable desenlace ya se hubiera presentado.

## 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto tiene el aval por parte del área administrativa de la Clínica Oncológica Aurora, así como también la aprobación de la Subgerencia Científica Institucional para la realización de la investigación. (Ver anexo 4).

Así mismo, el presente trabajo investigativo fue aprobado por el Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES de Medellín como consta en el Acta No. 239 del 23 de junio de 2020 (ver anexo 5). Con base en la resolución 8430 de 1993 de la legislatura del gobierno colombiano, el presente estudio se considera como “sin riesgo” al tratarse de un estudio prospectivo y donde se empleó el registro de datos derivados de procedimientos comúnmente realizados por especialistas adscritos a la unidad de cuidados intensivos, además ese aval expedito quedó registrado en el acta por parte del comité de ética de la Universidad CES.

El investigador manifestó además que el presente proyecto podría ser susceptible de suspenderse de forma inmediata al advertir algún riesgo o daño para la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo sería suspendida para aquellos sujetos de investigación que así lo manifiesten. En todos los casos, no se vulnerará el principio de confidencialidad y reserva de los datos.

## 7. RESULTADOS

### 7.1. Características de la población estudiada

En total se analizaron 137 registros de pacientes con choque séptico entre junio de 2017 y octubre de 2020. El 45,3% de la población atendida correspondió al género masculino. La mediana de la edad registrada fue de 68 años con una variabilidad en el 50% de los datos de 24 años, siendo la máxima edad registrada de 91 años y el paciente con menor edad dentro del estudio de 21 años. El 59,8% de los pacientes manifestó estar viviendo en pareja ya sea casados o en unión libre. El 63,5% de los casos procedía del área rural, y el 86,1% de la población observada pertenecía a un estrato bajo. La mayoría de los casos pertenecían al régimen subsidiado de salud (90,5%). (Ver tabla 1).

**Tabla 1.** Características sociodemográficas de los pacientes con choque séptico hospitalizados en la UCI entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable             | Categoría        | n   | %    |
|----------------------|------------------|-----|------|
| Género               | Masculino        | 62  | 45,3 |
|                      | Femenino         | 75  | 54,7 |
| Nivel Socioeconómico | Bajo             | 118 | 86,1 |
|                      | Medio            | 17  | 12,4 |
|                      | Alto             | 2   | 1,5  |
| Estado Civil         | Soltero          | 34  | 24,8 |
|                      | Casado           | 67  | 48,9 |
|                      | Unión Libre      | 15  | 10,9 |
|                      | Divorciado       | 9   | 6,6  |
|                      | Viudo            | 12  | 8,8  |
| Procedencia          | Urbano           | 50  | 36,5 |
|                      | Rural            | 87  | 63,5 |
| Régimen              | Subsidiado       | 124 | 90,5 |
|                      | Contributivo     | 11  | 8,0  |
|                      | Régimen Especial | 2   | 1,5  |

Con respecto a los marcadores de perfusión evaluados, la mediana de lactato medido fue de 2,1 mmol/L con una variabilidad en el 50% de los datos centrales de 3 mmol/L siendo el valor de lactato más alto encontrado en 21 mmol/L. La mediana del cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> fue de 1,5 con una

variabilidad alrededor de la mediana de 0,9. En el 43,1% de los casos se observó tanto un cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> >=1,4 como un lactato >=2 mmol/L, en el 56,9% de la población estudiada no se cumplió esa condición, y el SOFA medido al inicio del estudio fue cuantificado con una mediana de 11 puntos y una variabilidad de 4 puntos alrededor del 50% de los datos centrales. (ver Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes con choque séptico que ingresaron a UCI entre junio 2017 y octubre de 2020

| Variable                    | Me         | RIC        |
|-----------------------------|------------|------------|
| ScVO <sub>2</sub> Inicial   | 68%        | 16%        |
| Pv-aCO <sub>2</sub> Inicial | 5,3 mmHg   | 3,8 mmHg   |
| Lactato Inicial             | 2,1 mmol/L | 3 mmol/L   |
| Cociente Inicial            | 1,5        | 0,9        |
| Días estancia UCI           | 6 días     | 8 días     |
| Días de Intubación          | 3 días     | 7 días     |
| SOFA Inicial                | 11 puntos  | [4 puntos] |

\* ME : Mediana    RIC : Rango inter cuartílico

La media de la severidad de la enfermedad medida por APACHE II fue de 21 puntos con una desviación estándar de +/- 6,1 puntos. El promedio del APACHE II para el grupo expuesto fue de 23 puntos y para el grupo no expuesto fue de 20 puntos con una desviación estándar de +/- 6 puntos para cada grupo

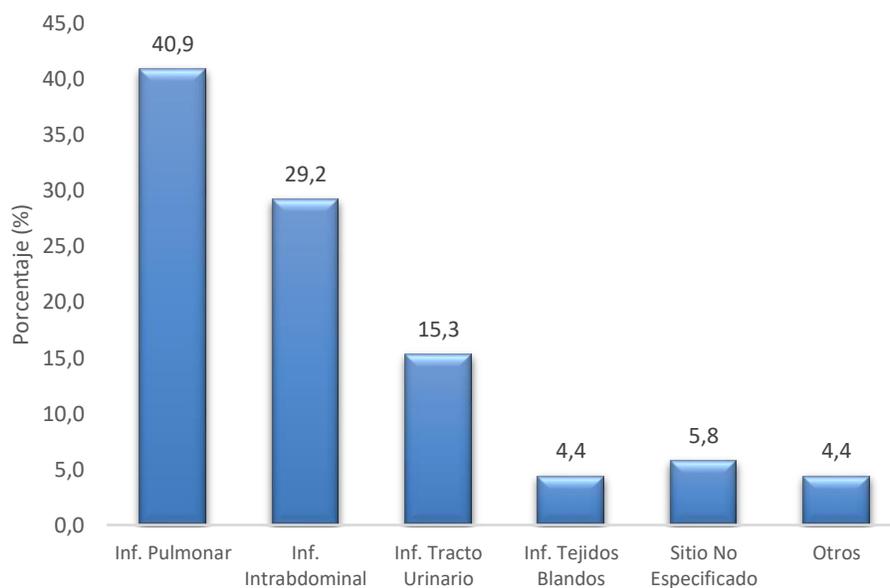
El 62,1% de los pacientes estudiados presentaron una condición hemato oncológica de base, con una razón de 1,9 tumor solido/hemato-oncología, el 37,9% de los pacientes restantes presentaron una infección general (ver Tabla 3).

**Tabla 3.** Características Clínicas de la cohorte de pacientes con Choque Séptico estudiados entre junio 2017 y octubre 2020

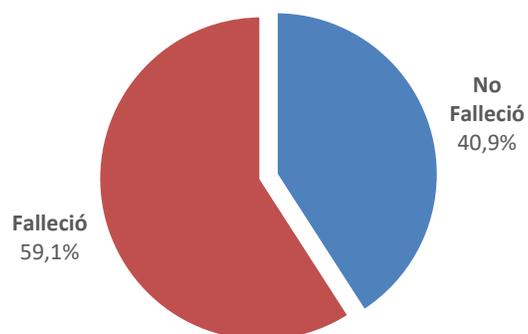
| Variable         | Categoría          | n  | %    |
|------------------|--------------------|----|------|
| Diagnóstico Base | Infección General  | 52 | 37,9 |
|                  | Hemato - Oncología | 29 | 21,2 |
|                  | Tumor Sólido       | 56 | 40,9 |

Las infecciones del tracto respiratorio superior y las infecciones intra - abdominales fueron las responsables en el 70,1% de los pacientes de ser las condiciones infecciosas que condujeron hacia el choque séptico en la cohorte observada. (Ver gráfico 1). La mortalidad registrada al finalizar el estudio fue 59,1%. (Ver gráfico 2)

**Gráfico 1.** Procesos infecciosos condicionantes de Choque Séptico en los pacientes observados entre junio 2017 – octubre 2020



**Gráfico 2.** Mortalidad en los pacientes con Choque Séptico entre junio 2017 y octubre 2020



## 7.2. Asociación de las variables sociodemográficas y clínicas con la mortalidad hospitalaria en UCI en pacientes con choque séptico

El 45,3% de los pacientes con choque séptico observados fueron del género masculino y de ellos el 54,8% fallecieron; el género masculino disminuyó el riesgo de morir en un 13% con respecto al género femenino, sin embargo, esta asociación no tuvo significancia estadística ( $p < 0,86$ ). (Ver Tabla 4).

La mediana de la edad entre los pacientes fallecidos fue de 69 años con una variabilidad de 26 años alrededor del 50% de los datos, por su parte la mediana de la edad de los pacientes no fallecidos fue de 68 años con un rango intercuartílico de 18 años, sin embargo, no hubo asociación entre la edad de los pacientes con choque séptico que ingresaron al estudio y la mortalidad ( $p < 0,88$ ).

**Tabla 4.** Asociación entre variables demográficas y mortalidad en pacientes con Choque Séptico estudiados entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable       | Categoría               | Mortalidad UCI                 |                                   | RR<br>(IC 95%)     | Valor P |
|----------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------|
|                |                         | Falleció<br>81 (59,1)<br>n (%) | No Falleció<br>56 (40,9)<br>n (%) |                    |         |
| Género         | Masculino               | 34 (54,8)                      | 28 (45,2)                         | 0,87 (0,65- 1,16)  | 0,86    |
|                | Femenino                | 47 (62,7)                      | 28 (37,3)                         |                    |         |
| Estrato Social | Bajo                    | 73 (61,9)                      | 45 (38,1)                         | 1,49 (0,85 - 2,53) | 0,10    |
|                | Medio / Alto            | 8 (42,1)                       | 11 (57,9)                         |                    |         |
| Procedencia    | Urbano                  | 29 (58)                        | 21 (42)                           | 0,97 (0,72 - 1,30) | 0,41    |
|                | Rural                   | 52 (59,8)                      | 35 (40,2)                         |                    |         |
| Régimen        | Subsidiado              | 76 (61,3)                      | 48 (38,7)                         | 1,59 (0,79 - 3,21) | 0,11    |
|                | Contributivo / Especial | 5 (38,5)                       | 8 (61,5)                          |                    |         |
| Estado Civil   | Soltero                 | 14 (41,2)                      | 20 (58,8)                         | 0,63 (0,41 - 0,96) | 0,01    |
|                | Casado                  | 44 (65,7)                      | 23 (34,4)                         | 1,24 (0,93 - 1,64) | 0,12    |
|                | Unión Libre *           | 4 (26,7)                       | 11 (73,3)                         | 1,27 (0,90 - 1,79) | 0,27    |
|                | Divorciado*             | 6 (66,7)                       | 3 (33,3)                          | 1,13 (0,70 - 1,84) | 0,73    |
|                | Viudo                   | 6 (50)                         | 6 (50)                            | 0,83 (0,46 - 1,49) | 0,50    |

\* Prueba de Fisher

El 62 % de los pacientes con choque séptico que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos entre junio de 2017 y octubre de 2020 tuvieron un diagnóstico oncológico de base. Esta condición incrementó el riesgo de fallecimiento con respecto a los pacientes no oncológicos en un 45% con

una asociación estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad  $P < 0,01$  (RR 1,45 IC 95%: 1,04 – 2,01).

La ScVO<sub>2</sub> baja se presentó en el 55,6% del total de pacientes estudiados y dentro del grupo de fallecidos estuvo en el 60% de los pacientes con choque séptico. EL tener ScVO<sub>2</sub> baja se asoció con un incremento en el riesgo de 1,05 veces comparado con los pacientes que tenían ScVO<sub>2</sub> normal, sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa (RR 1,05 IC 95%: 0,79 - 1,39). Así mismo se observó que el gradiente veno – arterial de CO<sub>2</sub> (Pv-aCO<sub>2</sub>) se encontró elevado en el 40% de los pacientes observados y en 76,4 de cada 100 pacientes fallecidos, evidenciando asociación estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad comparada con pacientes con dicho gradiente dentro de límites normales ( $P \leq 0,01$ ).

El lactato elevado se observó en el 55,5% de los pacientes con choque séptico y en el 81,6% de los pacientes fallecidos. Esta condición incrementó el riesgo de morir en un 1,6 veces más con respecto a los enfermos con lactato normal y encontrando diferencia estadísticamente significativa en la elevación del lactato sérico como biomarcador independiente asociado a la mortalidad. (RR 2,61 IC 95%: 1,77 - 3,86). El cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq 1.4$  estaba incrementado en el 78% de los fallecidos y en el 59,9% de pacientes con choque séptico observados. El incremento en este cociente se asoció con un riesgo de 2,52 veces el riesgo de fallecer con respecto a los pacientes que tenían el cociente  $<$  de 1.4; así mismo hubo diferencia estadística significativa en la mortalidad tanto en pacientes con cociente alto con respecto a los pacientes que cursaban con cociente inicial bajo (RR 2,52 IC 95%: 1,67 - 3,81).

La asociación entre un cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq 1,4$  y lactato  $\geq 2$  mmol/L (grupo expuesto) se observó en el 43,1% de los pacientes con choque séptico observados y en el 88,1% de los pacientes fallecidos y esta asociación incrementó el riesgo de morir 2,37 veces con respecto a los enfermos que no cumplían esas dos condiciones, así mismo hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la mortalidad entre ambos grupos ( $P \leq 0,00$ ). El 57,8% de los fallecidos que tenían tanto el lactato como el cociente elevado murieron a causa de ello y no por otras variables (%RAF, % riesgo atribuido al factor) y 37% de los pacientes con choque séptico pudiesen haber fallecido por tener el

lactato y el cociente elevado (%RAP, % riesgo atribuido a la población), en el 63% (100% - 37%) de los fallecidos con choque séptico obedece a otras exposiciones.

**Tabla 5.** Asociación entre variables clínicas y mortalidad en pacientes con choque séptico estudiados entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable                                | Categoría     | Mortalidad UCI                 |                                   | RR<br>(IC 95%)     | Valor P |
|---|---------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------|---------|
|   |               | Falleció<br>81 (59,1)<br>n (%) | No Falleció<br>56 (40,9)<br>n (%) |                    |         |
| Diagnóstico                             | Oncológico    | 57 (67,1)                      | 28 (32,9)                         | 1,45 (1,04 - 2,01) | 0,01    |
|   | No Oncológico | 24 (46,2)                      | 28 (53,8)                         |                    |         |
| ScVO2 inicial                           | Baja          | 46 (60,5)                      | 30 (39,5)                         | 1,05 (0,79 - 1,39) | 0,70    |
|   | Normal        | 35 (57,8)                      | 26 (42,6)                         |                    |         |
| Pv-aCO2 inicial                         | Alto          | 42 (76,4)                      | 13 (23,6)                         | 1,60 (1,22 - 2,10) | 0,01    |
|   | Normal        | 39 (47,6)                      | 43 (52,4)                         |                    |         |
| Lactato inicial                         | Alto          | 62 (81,6)                      | 14 (18,4)                         | 2,61 (1,77 - 3,86) | 0,00    |
|   | Normal        | 19 (31,1)                      | 42 (68,9)                         |                    |         |
| Cociente inicial                        | Alto          | 64 (78,0)                      | 18 (22,0)                         | 2,52 (1,67 - 3,81) | 0,00    |
|   | Bajo          | 17 (30,9)                      | 38 (69,1)                         |                    |         |
| Pv-aCO2/Ca-vO2 >= 1,4<br>y lactato >= 2 | Expuesto      | 52 (88,1)                      | 7 (11,9)                          | 2,37 (1,75 - 3,21) | 0,00    |
|   | No Expuesto   | 29 (37,2)                      | 49 (62,8)                         |                    |         |

Con respecto a las variables cuantitativas y la asociación con la mortalidad en pacientes con choque séptico, se pudo observar que si hubo diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del APACHE II entre los pacientes fallecidos y no fallecidos con un valor de  $P < 0,00$ ; así mismo la mediana tanto del SOFA como de los días de estancia en UCI difirieron entre ambos grupos (fallecidos y no fallecidos ) y tuvo una diferencia tanto clínica como estadísticamente significativa con un valor de  $P < 0,00$ . La mediana de los días de ventilación mecánica en paciente con choque séptico fallecidos y no fallecidos no hubo significancia estadística con un valor de  $P < 0,37$  (ver tabla 6).

**Tabla 6.** Asociación entre variables clínicas (cuantitativas) y mortalidad en pacientes con choque séptico estudiados entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable                     | Mortalidad UCI |             | RR<br>(IC 95%)     | Valor P |
|------------------------------|----------------|-------------|--------------------|---------|
|                              | Falleció       | No Falleció |                    |         |
| Apache (X)                   | 22,9           | 18,4        | 1,13 (1,06 – 1,20) | 0,00    |
| SOFA (Me)                    | 12             | 10          | 1,35 (1,19 – 1,54) | 0,00    |
| Días de estancia en UCI (Me) | 5              | 9           | 0,91 (0,86 – 0,97) | 0,00    |
| Días de ventilación (Me)     | 3              | 4           | 1,02 (0,96 – 1,08) | 0,37    |

Con respecto al proceso infeccioso desencadenante del choque séptico, ni la infección pulmonar, ni el tracto urinario u otro tipo de infección estuvo asociada con incremento en la mortalidad, sin embargo, la infección abdominal evidenció una disminución en el riesgo para el desenlace mortalidad comparadas con las otras infecciones analizadas en el presente estudio.

**Tabla 7.** Asociación entre el tipo de infección y mortalidad en pacientes con choque séptico estudiados entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable                  | Categoría | Mortalidad UCI    |                      | RR<br>(IC 95%)     | Valor P |
|---------------------------|-----------|-------------------|----------------------|--------------------|---------|
|                           |           | Falleció<br>n (%) | No Falleció<br>n (%) |                    |         |
| Infección Pulmonar        | Si        | 37 (66,1)         | 19 (33,9)            | 1,21 (0,92 - 1,60) | 0,16    |
|                           | No        | 44 (54,3)         | 37 (45,7)            |                    |         |
| Infección Abdominal       | Si        | 17 (42,5)         | 23 (57,5)            | 0,64 (0,43 - 0,94) | 0,01    |
|                           | No        | 64 (66,0)         | 33 (34,0)            |                    |         |
| Infección Tracto Urinario | Si        | 12 (57,1)         | 9 (42,9)             | 0,96 (0,64 - 1,43) | 0,84    |
|                           | No        | 69 (59,5)         | 47 (40,5)            |                    |         |
| Otra Infección            | Si        | 15 (75,0)         | 5 (25,0)             | 1,33 (0,98 - 1,79) | 0,11    |
|                           | No        | 66 (56,4)         | 51 (43,6)            |                    |         |

### 7.3. Variables que explican la mortalidad hospitalaria en UCI en pacientes con choque séptico

Al modelo se incluyeron las variables clínicas y bioquímicas que tuvieron una asociación significativa en el modelo crudo ( $p < 0,05$ ) y aquellas que por plausibilidad se consideraron importantes, los hallazgos en el modelo ajustado evidencian que los factores que incrementan la probabilidad de fallecimiento en pacientes con choque séptico son: el tener un diagnóstico oncológico, a nivel bioquímico tener  $Lact \geq 2$  y  $Pv-aCO_2 / Da-vO_2 \geq 1,4$ , la escala SOFA al momento de ingreso y por

último los días de estancia en UCI, siendo esta última variable un factor protector con respecto a la mortalidad (a mayor días de estancia intrahospitalaria en UCI, menor a probabilidad de fallecimiento). Todas estas asociaciones fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 8).

### Diagnóstico de colinealidad

Se incluyeron las variables tanto clínicas como bioquímicas que fueron significativas en el modelo explicativo relacionadas a la predicción de la mortalidad en pacientes con choque séptico. Se realizó diagnóstico de la multicolinealidad de las variables mediante el cálculo del variance inflation factor (VIF) o factor de inflación de la varianza y se observó que no hay colinealidad entre las variables (VIF = 1).

### Interdependencia de los errores

A través del estadístico de Durbin – Watson cuyo valor fue de 2,44 se pudo establecer el supuesto de errores independientes.

### Análisis del coeficiente de determinación R<sup>2</sup>

La asociación entre el tener el lactato  $\geq 2$  y el cociente Pv-aCO<sub>2</sub>  $\geq 1,4$  con la mortalidad sin incluir ninguna covariable tiene un 59,1 % de pronóstico. A través del R cuadrado de Nagelkerke se pudo evidenciar que con las variables que se incluyeron en el modelo se explica la variabilidad del evento en un 53,2 %. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow muestra que el modelo se ajusta perfectamente con un valor de 0,58. El modelo predice el 81,8% de los casos.

**Tabla 8.** Factores asociados a la mortalidad en pacientes con choque séptico entre junio 2017 y octubre 2020

|   | RR<br>Ajustado | IC 95% |       | Valor p |
|---|----------------|--------|-------|---------|
|   |                | LI     | LS    |         |
| Dx Oncológico   | 1,522          | 1,026  | 2,257 | 0,037   |
| Lact > 2 y Pv-aCO <sub>2</sub> / Da-vO <sub>2</sub> > 1,4 | 2,285          | 1,572  | 3,322 | 0,000   |
| SOFA Ingreso  | 1,303          | 1,132  | 1,501 | 0,000   |
| Días de Estancia UCI                                      | 0,921          | 0,852  | 0,996 | 0,040   |

Tras el análisis multivariado y obtener el riesgo relativo ajustado, se pudo determinar que el tener un diagnóstico oncológico de base incrementó la probabilidad de fallecimiento en un 10% con respecto al riesgo relativo crudo; es decir, en la cohorte estudiada en pacientes con choque séptico y que tienen ya sea una neoplasia sólida o neoplasia hematológica, el riesgo de fallecimiento se incrementó 55% con respecto a los pacientes no oncológicos. La asociación entre un lactato  $\geq 2$  mmol/L y tener el cociente Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>  $\geq 1,4$  incrementó el riesgo de fallecimiento 2,28 veces con respecto a los pacientes que no cumplía esa condición bioquímica (ver tabla 9).

Con respecto al análisis bivariado, el RR ajustado tanto del puntaje SOFA de ingreso como de los días de estancia en UCI disminuyeron, pero continuaron conservando la significancia estadística y siendo congruente con el análisis clínico respectivo. Para el caso del puntaje SOFA, un valor superior a 9 puntos (mínima prevalencia esperada para el grupo de fallecidos (26,3%)) incrementó un 30% la probabilidad de fallecimiento por cada punto por encima de ese valor. Así mismo tras el ajuste en el análisis multivariado, por cada día de estancia en UCI el riesgo de fallecimiento disminuyó un 8% (previamente 9% con el RR crudo) (ver tabla 9).

**Tabla 9.** Comparación de los riesgos relativos antes y después del análisis multivariado para la mortalidad en pacientes con choque séptico entre junio 2017 y octubre 2020

| Variable  | RR crudo<br>(IC 95%) | RR ajustado<br>(IC 95%) | Comportamiento |
|---|----------------------|-------------------------|----------------|
| Diagnóstico Oncológico  | 1,45 (1,04 - 2,01)   | 1,55 ( 1,02 - 2,25)     | Aumenta        |
| Pv-aCO <sub>2</sub> /Ca-vO <sub>2</sub> $\geq 1,4$ y lactato $\geq 2$ | 2,37 (1,75 - 3,21)   | 2,28 (1,57 - 3,32)      | Disminuye      |
| SOFA Ingreso  | 1,35 (1,19 - 1,54)   | 1,30 (1,13 - 1,50)      | Disminuye      |
| Días estancia en UCI  | 0,91 (0,86 - 0,97)   | 0,92 (0,85 - 0,99)      | Disminuye      |

Se utilizó método forward para la selección para calcular el modelo y el principio de parsimonia para la selección del modelo final. La tabla 10 describe los coeficientes de la regresión, el error estándar, el valor de la estadística de prueba de Wald y su valor p.

**Tabla 10.** Predictores de mortalidad en pacientes con choque séptico junio 2017 a octubre 2020

|                             | B      | Error estándar | Wald   | Valor de P |
|-----------------------------|--------|----------------|--------|------------|
| Dx Oncológico               | 1,014  | 0,486          | 4,360  | 0,037      |
| Lact >= 2 y Cociente >= 1,4 | 2,259  | 0,522          | 18,737 | 0,000      |
| SOFA Ingreso                | 0,379  | 0,103          | 13,516 | 0,000      |
| Días de Estancia UCI        | -0,093 | 0,045          | 4,207  | 0,040      |
| Constante                   | -4,461 | 1,271          | 12,318 | 0,000      |

**Ecuación del modelo:**

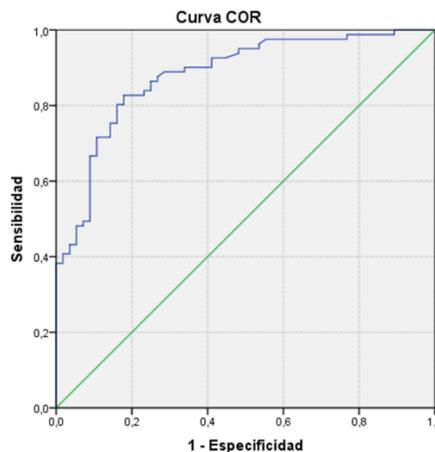
Este es el modelo que predice el 81,8 % de los casos de mortalidad según estos factores

$$p(y=1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4)}}$$

$$p(y=1) = \frac{1}{1 + e^{-(-4,461 + 1,014 + 2,259 + 0,379 + (- 0,093))}}$$

**Curva ROC**

Con las variables que entraron al modelo de regresión logística binaria, el modelo tiene una capacidad de predicción del 88%, el cual está encima del valor predictivo de la regresión (81,8%)



**Área bajo la curva**

Variable(s) de resul Probabilidad pronosticada

| Área  | Error estándar | Significación asintótica | asintótico      |                 |
|-------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
|       |                |                          | Límite inferior | Límite superior |
| 0,881 | 0,029          | 0,000                    | 0,824           | 0,938           |

#### 7.4. Estimación del tiempo promedio de la mortalidad hospitalaria en UCI en pacientes con choque séptico

Para determinar las variables candidatas para entrar al modelo de regresión de Cox, que nos ayuden a determinar el tiempo promedio de mortalidad en pacientes con choque séptico, se realizó un análisis de Kaplan Meier, y aquellas que presentaran un valor  $p < 0,05$  fueron las variables candidatas a entrar el modelo. Por lo anterior se presenta en la tabla 11 y 12.

**Tabla 11.** Análisis de Kaplan Meier  
Medianas para el Tiempo de Supervivencia - Variables Cualitativas

| Variable                            | Categoría        | Mediana | IC 95%          |                 | Chi - cuadrado Log Rank Test | Valor P |
|-------------------------------------|------------------|---------|-----------------|-----------------|------------------------------|---------|
|                                     |                  |         | Límite Inferior | Límite superior |                              |         |
| Lact $\geq$ 2 y Cociente $\geq$ 1,4 | Expuesto         | 4,00    | 1,39            | 6,61            | 26,60                        | 0,00    |
|                                     | No Expuesto      | 15,00   | 12,70           | 17,30           |                              |         |
| Lactato Inicial                     | Alto             | 5,00    | 2,22            | 7,78            | 27,47                        | 0,00    |
|                                     | Normal           | 17,00   | 13,97           | 20,03           |                              |         |
| Cociente Inicial                    | Alto             | 7,00    | 4,30            | 9,70            | 16,37                        | 0,00    |
|                                     | Bajo             | -       | -               | -               |                              |         |
| ScVO2 Inicial                       | Baja             | 10,00   | 4,91            | 15,09           | 0,00                         | 0,97    |
|                                     | Normal           | 10,00   | 6,34            | 13,66           |                              |         |
| Pv-aCO2 Inicial                     | Alto             | 8,00    | 4,26            | 11,74           | 2,09                         | 0,15    |
|                                     | Normal           | 13,00   | 8,01            | 17,99           |                              |         |
| Dx Oncológico                       | Dx Oncológico    | 7,00    | 4,26            | 9,74            | 9,62                         | 0,00    |
|                                     | Dx no Oncológico | 14,00   | 9,86            | 18,14           |                              |         |

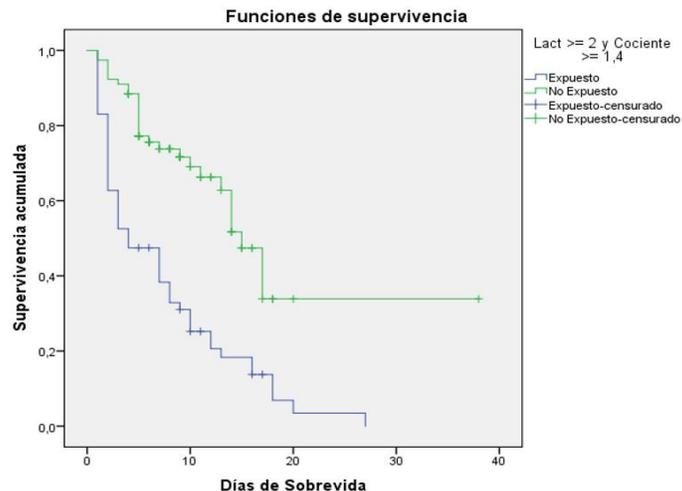
**Tabla 12.** Análisis de Kaplan Meier - Variables Cuantitativas

| Variable           | Chi - cuadrado<br>Log Rank Test | Valor P |
|--------------------|---------------------------------|---------|
| Apache II          | 54,99                           | 0,001   |
| SOFA               | 46,24                           | 0,000   |
| Días de Intubación | 150,36                          | 0,000   |

Así mismo, de forma aislada, tanto el lactato elevado o un cociente elevado se asociaron a una disminución estadísticamente significativa con respecto a la sobrevida de los pacientes ( $P < 0,05$ ). Además, el diagnóstico oncológico de base se asoció a un menor tiempo de sobrevida con respecto a los pacientes no oncológicos (mediana de sobrevida de 7 vs 14 días respectivamente). Ni la ScVO2 ni la diferencia en la presión de dióxido de carbono estuvieron asociados a un incremento en la sobrevida en esta cohorte de pacientes.

La mediana del tiempo para presentar el fallecimiento como desenlace en pacientes con choque séptico con lactato  $\geq 2$  y cociente  $Pv-aCO_2/Da-vO_2 > 1,4$  fue de 4 días comparado con 15 días con respecto a los que no cumplían esa condición. A través del análisis estadístico de las curvas de Kaplan Meier se observó diferencia significativa en la supervivencia entre ambos grupos. (Gráfico 3).

**Gráfico 3.** Curva de supervivencia para pacientes con choque séptico con Lact  $\geq 2$  y Cociente  $\geq 1,4$



## Regresión de Cox

Se aplicó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, donde la mortalidad en función del tiempo fue relacionada con variables independientes que fueron significativas en el modelo crudo. Tras incluir las variables cuyo valor de P fueron menor que el alfa en el análisis de supervivencia, la prueba omnibus de la regresión de Cox evidenció que el modelo era significativo con un valor de  $P < 0,000$

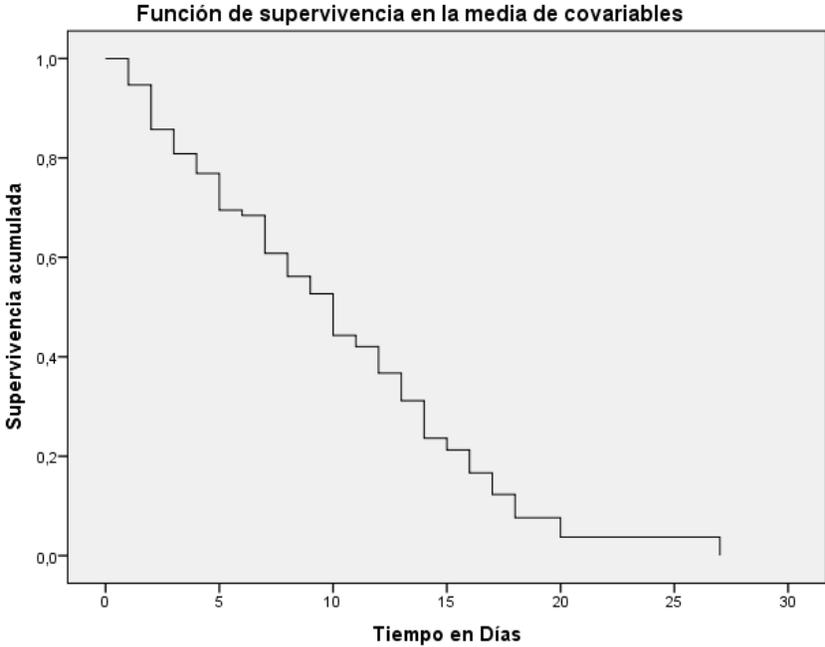
Los hallazgos en el modelo ajustado evidencian que los factores que disminuyen la supervivencia en pacientes con choque séptico son: el tener un diagnóstico oncológico, a nivel bioquímico tener  $Lact \geq 2$  y  $Pv-aCO_2 / Da-vO_2 \geq 1,4$ , la escala SOFA al momento de ingreso y por último los días de intubación oro traqueal, siendo esta última variable un factor protector con respecto a la mortalidad (a mayores días de soporte ventilatorio, mayor supervivencia.). Todas estas asociaciones fueron estadísticamente significativas (ver Tabla 13).

Con respecto a la hipótesis del presente trabajo de investigación, y con base en la regresión de Cox, se pudo concluir que, por cada día de estancia en la unidad de cuidados intensivos de un paciente con choque séptico que tenga un  $Lact \geq 2$  y Cociente  $\geq 1,4$ , la tasa de riesgo de fallecer se multiplica por 2.56 con un valor de  $P < 0,05$ .

**Tabla 13.** Variables incluidas en el modelo.  
Regresión de Cox

| Variable                            | B     | Wald  | HR Ajustado | IC 95%   |          | Valor de P |
|-------------------------------------|-------|-------|-------------|----------|----------|------------|
|                                     |       |       |             | Inferior | Superior |            |
| Lact $\geq 2$ y Cociente $\geq 1,4$ | 0,94  | 15,58 | 2,56        | 1,60     | 4,08     | 0,00       |
| Dx Oncológico                       | 0,62  | 5,28  | 1,85        | 1,09     | 3,14     | 0,02       |
| SOFA Ingreso                        | 0,15  | 17,13 | 1,16        | 1,08     | 1,25     | 0,00       |
| APACHE II Ingreso                   | 0,03  | 2,52  | 1,03        | 0,99     | 1,08     | 0,11       |
| Días de Intubación                  | -0,12 | 22,06 | 0,89        | 0,85     | 0,93     | 0,00       |

La gráfica del modelo en función de las variables incluidas en la regresión de Cox es la siguiente:



## 8. DISCUSIÓN

La sepsis y el choque séptico se consideran un problema de salud pública a nivel mundial que afecta a millones de personas alrededor del mundo cada año y que están asociados con una mortalidad elevada, siendo esta calculada para la sepsis del 10% y para el choque séptico del 40% aproximadamente (3), ambas condiciones que están asociadas a un incremento en los costos de atención hospitalaria hasta en un 5.2% anual (2,3). La identificación temprana del estado de hipoperfusión, así como un manejo oportuno del estado de sepsis y choque séptico son puntos claves para mejorar la sobrevida y disminuir la morbimortalidad en este tipo de pacientes (1,2,27).

En la cohorte de pacientes incluidos en el presente estudio, todos ellos con la condición de choque séptico, la mortalidad encontrada fue del 59,1% la cual fue mayor a la reportada con respecto a los estudios previamente descritos. Sin embargo, es de anotar que la unidad donde se ejecutó el estudio prioriza la atención de pacientes oncológicos, habiendo observado en el 62,1% de los pacientes con choque séptico un sustrato oncológico vs al 37,9% donde carecían de esa característica. Así mismo este estudio pudo concluir que la mortalidad en el paciente oncológico es estadísticamente significativa mayor incrementando el riesgo de fallecimiento 45% con respecto a los pacientes no oncológicos. Es esta última característica de la investigación la que puede estar condicionando mayor mortalidad con respecto a los estudios previamente descritos.

Los niveles de lactato han sido ampliamente utilizados en el ámbito clínico como un indicador de metabolismo anaerobio y frecuentemente las concentraciones elevadas están asociadas con un estado de hipoperfusión (9–11). El estado de choque está relacionado a un estado de hipoperfusión tisular grave que conlleva la necesidad de uso de vasoactivos para mantener una tensión arterial media  $\geq 65$  mmHg, además el estado de hipoperfusión está caracterizado por un incremento en el lactato sérico  $\geq 2$  mmol/L (3). El rol de lactato como biomarcador de perfusión contribuye para determinar tanto la severidad de la enfermedad en pacientes con choque séptico así como también es un considerado un biomarcador pronóstico importante (10,21,22,25).

Los resultados expuestos en la investigación son congruentes con los descritos en la literatura universal, habiendo observado que la mortalidad en pacientes con choque séptico con lactato elevado es significativamente más alta e incrementa el riesgo de fallecimiento en 2.61 veces con respecto a los pacientes con lactato normal.

El incremento en el lactato obedece a un trastorno dependiente entre el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y aporte de oxígeno ( $DO_2$ ) (41), sin embargo algunos autores consideran que estos parámetros están pobremente correlacionados con el metabolismo anaerobio existiendo otras variables importantes como la capacidad de extracción de oxígeno que están asociados a hipoxia tisular (32).

Por ello, se han considerado otras variables de perfusión como predictores de mortalidad. Puesto que la mayoría de pacientes con choque séptico requieren la colocación de un catéter venoso central (CVC) la medición de la  $ScVO_2$  es asequible y su cuantificación ayuda al entendimiento del estado hemodinámico del paciente y al re-direccionamiento terapéutico. Sin embargo la reanimación hemodinámica no debería estar basada únicamente en su cuantificación aislada debido a que no siempre los cambios en la  $ScVO_2$  reflejan cambios de la saturación venosa mezclada de oxígeno ( $SVO_2$ ) (29). La  $ScVO_2$  baja puede estar asociada ya sea con hipoxia tisular global cuando el gasto cardíaco y/o las concentraciones de hemoglobina se encuentran disminuidas (27), sin embargo si las condiciones de hipoxia están compensadas, los valores de saturación venosa pudiesen estar normales aun con un estado de hipoperfusión compensado subyacente por ejemplo como ocurre en la enfermedad cardíaca crónica. Por otra parte, valores de  $ScVO_2$  puede estar dentro de la normalidad o inclusive elevados estando asociados con una profunda hipoxia tisular relacionada a un importante deterioro en la capacidad de extracción de oxígeno (13,29,31). Valores extremos (tanto alta como baja) ha estado asociados a un incremento en la mortalidad en estados de hiperoxia mas no en estado de hipoxia por lo que la pauta a seguir es la normalización de esta variable en pro de optimizar la microcirculación y la disfunción mitocondrial (26).

Para este estudio similares resultados fueron obtenidos. A pesar que la  $ScVO_2$  baja se encontró en el 55,6% de los pacientes estudiados y en el 60% de los pacientes con choque séptico fallecidos, no se encontró diferencias significativas en cuanto a mortalidad con respecto a pacientes con choque séptico y  $ScVO_2$  normal inicial.

Otro marcador que ha cobrado relevancia en los últimos años ha sido la dinámica del dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), el cual puede brindar información acerca de la presencia de metabolismo anaerobio a nivel celular (12). En pacientes con sepsis y choque séptico, los cambios en el CO<sub>2</sub> pueden ser fenómenos que se presentan de forma más temprana que la depuración de lactato (13,32). Con respecto a la diferencia veno arterial de dióxido de carbono (Pv-aCO<sub>2</sub>) durante las fases de reanimación inicial en el choque séptico podría ella reflejar un adecuado flujo de sangre a nivel microvascular, sin embargo, fue pobremente relacionada con variables hemodinámicas sistémicas de perfusión puesto que se puede ver influenciada por la curva de disociación de dióxido de carbono (12). Por ello, como variable aislada, al igual que la ScVO<sub>2</sub>, se ha evidenciado tener un pobre pronóstico sobre la mortalidad en pacientes con choque séptico (16,33,42). Estudios complementarios han demostrado que puede tener un impacto sobre la mortalidad en pacientes con choque séptico en asocio con otras variables que reflejen no solo la microcirculación sino además el VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> postulando como variable complementaria la relación con la diferencia arterio venosa de oxígeno Ca-vO<sub>2</sub> (32,33,41).

Recientemente, algunos autores demostraron que la diferencia en la presión de dióxido de carbono (Pv-aCO<sub>2</sub>) sobre la diferencia arterio venosa de oxígeno (Ca-vO<sub>2</sub>) podría ser una herramienta complementaria a valorar en los estados de hipoperfusión asociados a la sepsis y choque séptico (14,15). En esta cohorte de estudio se pudo demostrar que la Pv-aCO<sub>2</sub> elevada por si sola si está asociada a la mortalidad con pacientes con choque séptico incrementado la mortalidad en 1.6 veces con respecto a los que tenían esta diferencia baja. Sin embargo, fue esta variable asociada con la diferencia arterio - venosa de oxígeno expresada como cociente (Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub>) y con un valor de corte superior a 1,4 que tuvo mayor impacto para predecir mortalidad en ese mismo tipo de pacientes (RR 2.52).

Ospina-Tascón demostró que el cociente entre el contenido veno arterial de CO<sub>2</sub> (Cv-aCO<sub>2</sub>) con la diferencia arterio venosa en el contenido de oxígeno (Ca-vO<sub>2</sub>) < 1 junto con la medición de lactato menor a 2 mol/L estaban asociados a una disminución significativa en la morbimortalidad en el paciente con sepsis y choque séptico (16), abriendo un campo importante en el área de la medicina crítica acerca de la correlación entre biomarcadores de perfusión como predictores tempranos frente al desenlace mortalidad en el paciente con choque séptico. Monnet et al demostraron que el

cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2 > 1.8$  está relacionado con metabolismo anaerobio a nivel celular sugiriendo que este cociente pudiese ser un marcador adicional de control en el proceso de reanimación en el paciente con sepsis y choque séptico (12,32,33,41). Para este estudio se pudo demostrar en el análisis bivariado, tanto el lactato  $\geq 2$  mmol/L (elevado) así como también la  $Pv-aCO_2$  alta y el cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2 \geq 1,4$  demostraron por sí solos estar fuertemente relacionados con la mortalidad en pacientes con choque séptico. Pero el análisis en función de las demás variables evidenció que son el lactato elevado y el cociente  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2$  alto los que impactan directamente y en forma proporcional sobre la mortalidad con la consecuente disminución de la sobrevivencia de los pacientes con choque séptico.

Para este modelo, y cumpliendo la hipótesis del estudio, son los pacientes con  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2 \geq 1,4$  y Lact  $\geq 2$  mmol/L (en función de las demás variables como fueron el diagnóstico oncológico, el valor de la escala SOFA y el valor de la escala APACHE II) los que tienen un riesgo de 2.56 veces de fallecer con respecto a aquellos que no cumplen con esa condición.

Con base en lo anterior, se puede concluir que no existe una única variable de perfusión ideal que este asociado al incremento en la mortalidad en los pacientes con choque séptico. Cada una de las variables estudiadas debe ser valorada de forma independiente y a la vez conjunto de acuerdo a la clínica del paciente tanto con fines diagnósticos como pronósticos. Sin embargo, la asociación de las variables de perfusión  $Pv-aCO_2/Ca-vO_2 \geq 1,4$  y Lact  $\geq 2$  tienen un valor pronóstico superior comparado con las demás las variables expuestas y además su cálculo es fácilmente realizable.

Una de las limitantes en la ejecución del presente estudio fue la pandemia mundial vivida en el año 2020 por la infección por SARS-COV2 y que condicionó una disminución en el número de pacientes con choque séptico atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Así mismo, se omitió la realización del estudio en ese tipo de pacientes para disminuir el riesgo de exposición por parte del personal de salud en la toma de muestras requeridas.

El presente estudio y ante el tipo de población analizada, abre las puertas para continuar evaluando los marcadores tempranos de perfusión relacionados con la mortalidad principalmente en pacientes

oncológicos; un área de conocimiento poco explorado, pero sumamente necesario para dar una oportunidad de vida a los pacientes con choque séptico.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
2. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:1585-605.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
5. Møller MH, Alhazzani W, Shankar-Hari M. Focus on sepsis. *Intensive Care Med*. 2019;
6. Rodríguez F, Barrera L, De La Rosa G, Dennis R, Dueñas C, Granados M, et al. The epidemiology of sepsis in Colombia: A prospective multicenter cohort study in ten university hospitals. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1675-82.
7. Jaimes F. A literature review of the epidemiology of sepsis in Latin America. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;18(3):163-71.
8. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The Impact of the Sepsis-3 Septic Shock Definition on Previously Defined Septic Shock Patients. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1436-42.
9. Alegría L, Vera M, Dreyse J, Castro R, Carpio D, Henriquez C, et al. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(29):1-6.
10. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
11. Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, Bellomo R. Mortality is Greater in Septic Patients With Hyperlactatemia Than With Refractory Hypotension: SHOCK. 2017;48(3):294-300.
12. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42(2):211-21.

13. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, Kabisch B, Muessig JM, et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):55-61.
14. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1034-9.
15. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R294.
16. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):796-805.
17. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
18. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *The Lancet.* 2004;364(9433):545-8.
19. Tolsma V, Schwebel C, Azoulay E, Darmon M, Souweine B, Vesin A, et al. Sepsis severe or septic shock: outcome according to immune status and immunodeficiency profile. *Chest.* 2014;146(5):1205-13.
20. Henriksen DP, Pottegård A, Laursen CB, Jensen TG, Hallas J, Pedersen C, et al. Risk Factors for Hospitalization Due to Community-Acquired Sepsis – A Population-Based Case-Control Study. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0124838.
21. Gu W-J, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2015;41(10):1862-3.
22. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
23. Vincent J-L, Quintairos e Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016;20(1):2-14.
24. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1892-9.

25. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-64.
26. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a Predictor of Mortality in Patients With Sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010;55(1):40-46.e1.
27. Emanuel R, Bryant N, Suzanne H, Julie R, Alexandria M, Bernhard K, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
28. Protti A, Masson S, Latini R, Fumagalli R, Romero M, Pessina C, et al. Persistence of Central Venous Oxygen Desaturation During Early Sepsis Is Associated With Higher Mortality. *Chest*. 2018;154(6):1291-300.
29. Teboul J-L, Monnet X, De Backer D. Should We Abandon Measuring SvO<sub>2</sub> or ScvO<sub>2</sub> in Patients with Sepsis? En: Vincent J-L, editor. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019*. Springer International Publishing; 2019. p. 231-8.
30. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
31. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou J-B, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care*. 2014;18(6):609-21.
32. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272-7.
33. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1801-4.
34. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
35. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care–associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.

36. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486.
37. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.
38. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018;44(9):1400-26.
39. Schiaffino A, Rodríguez M, Pasarín MI, Regidor E, Borrell C, Fernández E. ¿Odds ratio o razón de proporciones? Su utilización en estudios transversales. *Gac Sanit.* 2003;17(1):70-4.
40. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública México.* junio de 2000;42:230-41.
41. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and Venous-Arterial Carbon Dioxide Difference/Arterial-Venous Oxygen Difference Ratio, but Not Central Venous Oxygen Saturation, Predict Increase in Oxygen Consumption in Fluid Responders\*: *Crit Care Med.* 2013;41(6):1412-20.
42. Teboul J-L, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):91-3.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. Escala APACHE II

| <b>Puntuación APACHE II</b> |                   |  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
|-----------------------------|-------------------|--|----------|---|-----------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------|----------|
| <b>APS</b>                  | <b>4</b>          | <b>3</b>   | <b>2</b> | <b>1</b>                                | <b>0</b>              | <b>1</b>               | <b>2</b>                            | <b>3</b>  | <b>4</b> |
| Tª rectal (°C)              | > 40,9            | 39-40,9  |          | 38,5-38,9                               | <b>36-38,4</b>        | 34-35,9                | 32-33,9                             | 30-31,9   | < 30     |
| Pres. arterial media        | > 159             | 130-159  | 110-129  |   | <b>70-109</b>         |                        | 50-69                               |           | < 50     |
| Frec. cardíaca              | > 179             | 140-179  | 110-129  |   | <b>70-109</b>         |                        | 55-69                               | 40-54     | < 40     |
| Frec. respiratoria          | > 49              | 35-49  |          | 25-34                                   | <b>12-24</b>          | 10-11                  | 6-9                                 |           | < 6      |
| Oxigenación:                | > 499             | 350-499  | 200-349  |   | <b>&lt; 200</b>       |                        |                                     |           |          |
| Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)       |                   |  |          |   | <b>&gt; 70</b>        | 61-70                  |                                     | 56-60     | < 56     |
| Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)        |                   |  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| pH arterial                 | > 7,69            | 7,60-7,69  |          | 7,50-7,59                               | <b>7,33-7,49</b>      |                        | 7,25-7,32                           | 7,15-7,24 | < 7,15   |
| Na plasmático (mmol/l)      | > 179             | 160-179  | 155-159  | 150-154                                 | <b>130-149</b>        |                        | 120-129                             | 111-119   | < 111    |
| K plasmático (mmol/l)       | > 6,9             | 6,0-6,9  |          | 5,5-5,9                                 | <b>3,5-5,4</b>        | 3,0-3,4                | 2,5-2,9                             |           | < 2,5    |
| Creatinina * (mg/dl)        | > 3,4             | 2-3,4  | 1,5-1,9  |   | <b>0,6-1,4</b>        |                        | < 0,6                               |           |          |
| Hematocrito (%)             | > 59,9            |  | 50-59,9  | 46-49,9                                 | <b>30-45,9</b>        |                        | 20-29,9                             |           | < 20     |
| Leucocitos (x 1000)         | > 39,9            |  | 20-39,9  | 15-19,9                                 | <b>3-14,9</b>         |                        | 1-2,9                               |           | < 1      |
| <b>Suma de puntos APS</b>   |                   |  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| <b>Total APS</b>            |                   |  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| <b>15 - GCS</b>             |                   |  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| <b>EDAD</b>                 | <b>Puntuación</b> | <b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>  |          | <b>Puntos APS (A)</b>                   | <b>Puntos GCS (B)</b> | <b>Puntos Edad (C)</b> | <b>Puntos enfermedad previa (D)</b> |           |          |
| ≤ 44                        | 0                 | Postoperatorio programado  | 2        |   |                       |                        |                                     |           |          |
| 45 - 54                     | 2                 | Postoperatorio urgente o Médico  | 5        | <b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b> |                       |                        |                                     |           |          |
| 55 - 64                     | 3                 | <b>Enfermedad crónica:</b>   |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| 65 - 74                     | 5                 | Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
| ≥ 75                        | 6                 | Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)                        |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
|                             |                   | Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar         |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
|                             |                   | Renal: diálisis crónica  |          |   |                       |                        |                                     |           |          |
|                             |                   | Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas              |          |   |                       |                        |                                     |           |          |

## Anexo 2. Escala SOFA

### Escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

|  | 0            | 1               | 2  | 3  | 4   |
|--|--------------|-----------------|--|--|---|
| <b>Respiración<sup>a</sup></b><br>PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mm Hg) o<br>SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> | >400         | <400<br>221–301 | <300<br>142–220                                    | <200<br>67–141   | <100<br><67   |
| <b>Coagulación</b><br>Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>   | >150         | <150            | <100   | <50  | <20   |
| <b>Hígado</b><br>Bilirubina (mg/dL)  | <1,2         | 1,2–1,9         | 2,0–5,9  | 6,0–11,9   | >12,0   |
| <b>Cardiovascular<sup>b</sup></b><br>Tensión arterial  | PAM ≥70 mmHg | PAM <70mm Hg    | Dopamina a <5 o<br>dobutamina a<br>cualquier dosis | Dopamina a dosis de<br>5,1-15 o<br>Epinefrina a ≤ 0,1 o<br>Norepinefrina a ≤ 0,1 | Dopamina a dosis de<br>>15 o<br>Epinefrina > 0,1 o<br>Norepinefrina a > 0,1 |
| <b>Sistema Nervioso Central</b><br>Escala de Glasgow   | 15           | 13–14           | 10–12  | 6–9  | <6  |
| <b>Renal</b><br>Creatinina (mg/dL)<br>o flujo urinario (mL/d)  | <1,2         | 1,2–1,9         | 2,0–3,4  | 3,5–4,9<br><500  | >5,0<br><200  |

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; FIO<sub>2</sub>: fracción de oxígeno inspirado; SaO<sub>2</sub>, Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; <sup>a</sup>PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> es relación utilizada preferentemente, pero si no esta disponible usaremos la SaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>; <sup>b</sup>Medicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug/kg/min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

### Anexo 3. Instrumento de recolección

#### INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

PTE No: \_\_\_\_\_  
 HISTORIA CLINICA \_\_\_\_\_  
 FECHA DE INGRESO \_\_\_\_\_  
 APELLIDOS: \_\_\_\_\_  
 NOMBRES: \_\_\_\_\_  
 EDAD \_\_\_\_\_  
 TALLA \_\_\_\_\_  
 PESO CORP. PRED. \_\_\_\_\_  
 SEXO \_\_\_\_\_

- Fuente
1. Neumonía
  2. Abdominal
  3. Urinario
  4. Tejidos blandos
  5. Sistema nervioso central
  6. Sitio no especificado
  7. Otros

|  |
|--|
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |
|  |

Diagóstico \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

| HORA GASES               | T 0 |   | T 6 |   | T 12 |   | T 18 |   | T 24 |   |
|--------------------------|-----|---|-----|---|------|---|------|---|------|---|
|                          | A   | V | A   | V | A    | V | A    | V | A    | V |
| GASES A/V                |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| pH                       |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| PCO2                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| PO2                      |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| HCO3                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| BE                       |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| SATURACIÓN               |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| PaO2/FIO2                |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| DAaO2                    |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| CcO2                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| CaO2                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| CvO2                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| DavO2                    |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| %EO2                     |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Pv-aCO2                  |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Qs/Qt                    |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| LAC                      |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| % Dep Lact (art)         |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Pv-aCO2/DavO2            |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Anion Gap                |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Hb (art)                 |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Hto (arterial)           |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Transfusión (S/N) (Cant) |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Norepinerina (S/N)       |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Adrenalina (S/N)         |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Vasopresina (S/N)        |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Dobutamina (S/N)         |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| Esteroides (S/N)         |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |
| FISIOTERAPEUTA           |     |   |     |   |      |   |      |   |      |   |

|           | ING. | DIA 1 | DIA 2 | DIA 3 |
|-----------|------|-------|-------|-------|
| SOFA      |      |       |       |       |
| APACHE II |      |       |       |       |

| Desenlace | VIVO | MUERTO |
|-----------|------|--------|
|           |      |        |

|                        |  |
|------------------------|--|
| Fecha de Ingreso a UCI |  |
| Fecha de Egreso UCI    |  |
| Días Estancia UCI      |  |

|                  |  |
|------------------|--|
| Fecha Intubación |  |
| Fecha Extubación |  |
| Días Intubación  |  |

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Anexo 4. Carta de aprobación Clínica Oncológica La Aurora

  
**CLINICA ONCOLOGICA**  
**AURORA**  
*"Primero los pacientes"*

  
  
  
UNIDAD INTEGRAL DE CANCER  
MinSalud  
Ministerio de Salud  
Presidencia Social

San Juan de Pasto, 01 de Diciembre de 2019.

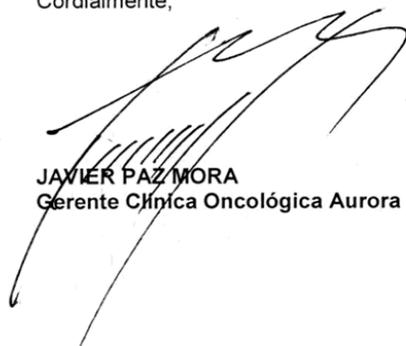
Señores  
**COMITÉ DE ETICA**  
**Universidad CES de Medellín**

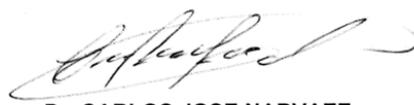
Cordial saludo,

Por medio de la presente nos permitimos expresar que posterior a la exposición por parte del **Dr. JAVIER HERNAN LASSO ESTUPIÑÁN** del protocolo de investigación titulado **"COCIENTE GAP DIOXIDO DE CARBONO / DIFERENCIA ARTERIO VENOSA DE OXIGENO (Pv-aCO<sub>2</sub> / Ca-vO<sub>2</sub>) Y LACTATO Y SU ASOCIACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS"**, el médico en mención tiene el aval por parte de la subgerencia científica de nuestra institución para adelantar y ejecutar dicho proyecto.

Es de destacar, que el Dr. Javier Hernán Lasso Estupiñán es médico especialista en medicina crítica y actualmente se desempeña como Coordinador de la Unidad de Cuidados Intensivos del la Clínica Oncológica Aurora y durante el tiempo laborado ha demostrado gran conocimiento científico, capacidad de liderazgo y trabajo en equipo siempre ligado a los preceptos de la bioética.

Cordialmente,

  
**JAVIER PAZ MORA**  
Gerente Clínica Oncológica Aurora

  
**Dr. CARLOS JOSE NARVAEZ**  
Subgerente Científico

**GRUPO MEDINUCLEAR** **CLINICAAURORA.COM**

---

  
**MEDINUCLEAR**  
Integridad. Seguridad.  
Mejores imágenes. Mejores resultados.

  
**CLINICA ONCOLOGICA**  
**AURORA**  
*"Primero los pacientes"*

  
**medGroup lab**  
Laboratorio Oncológico y de Especialidades

**SEDE AURORA**  
Cra. 34 #11A.12 Sector Unicentro  
Tels. 729 6042 - 736 1256  
PASTO

**SEDE VALLE DE ATRIZ**  
Cra. 42 # 18B-94  
Tels. 731 6139 - 731 4785  
PASTO

## Anexo 5. Carta de aprobación COI - CES



**UNIVERSIDAD CES**  
Un compromiso con la excelencia

Medellín, 1 de julio de 2020

Investigador principal  
**JAVIER HERNÁN LASSO ESTUPIÑÁN**  
Maestría en Epidemiología  
Pasto

[javier.lasso.mc@gmail.com](mailto:javier.lasso.mc@gmail.com)

Asunto: Comunicación del Comité de Investigación e Innovación **Código: Acta223Proy019**

**Proyecto: Cociente GAP dióxido de carbono / diferencia arterio venosa de oxígeno (PV-ACO<sub>2</sub>/CA-VO<sub>2</sub>) y lactato y su asociación con la mortalidad en pacientes con choque séptico hospitalizados en cuidados intensivos**

En el Comité de Investigación e Innovación de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó, como consta en el Acta No. 239 del 23 de junio de 2020, los ajustes en su proyecto de investigación "COCIENTE GAP DIÓXIDO DE CARBONO / DIFERENCIA ARTERIO VENOSA DE OXIGENO (PV-ACO<sub>2</sub>/CA-VO<sub>2</sub>) Y LACTATO Y SU ASOCIACIÓN CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO HOSPITALIZADOS EN CUIDADOS INTENSIVOS". Continuará con la asesoría de la Dra. Gloria Sierra.

Teniendo en cuenta que el proyecto se clasifica sin riesgo, según la Resolución 8430/1993, el Comité revisó desde el punto de vista ético dicho proyecto y este aval expedito se registrará en la próxima sesión del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos (CIEI). Desde el CIEI ([comiteeticahumanos@ces.edu.co](mailto:comiteeticahumanos@ces.edu.co)) recibirá la comunicación de dicho aval.

Cordial saludo,

**MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.**  
Jefe División Investigación e Innovación  
Facultad de Medicina

Copia:

Dra. Gloria Sierra. Directora Trabajo de Investigación ([gsierra@ces.edu.co](mailto:gsierra@ces.edu.co))

Dr. Oscar Quirós. Coordinador de Programa ([oquiros@ces.edu.co](mailto:oquiros@ces.edu.co))

Dr. Hernán García. Jefe División de Salud Pública ([hgarcia@ces.edu.co](mailto:hgarcia@ces.edu.co))