

UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO

División Académica de Ciencias de la Salud



“Importancia de Delta de dióxido de carbono como marcador pronóstico de mortalidad de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez en el periodo Diciembre del 2020 a Enero de 2021

Tesis que para obtener el Grado de Especialidad en Medicina De Urgencias

Presenta:

Luis Antonio Cabrales Domínguez

Director:

**Dr. Guillermo Humberto León Chávez
D.C.E Alejandra Anlehu Tello**

Villahermosa, Tabasco.

Diciembre 2021



Of. No. 0820/DACS/JAEP
30 de noviembre de 2021

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

C. Luis Antonio Cabrales Domínguez
Especialidad en Medicina de Urgencias
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Fernando Enrique De los Santos Hernández, Dr. Guillermo Humberto León Chávez, Dr. Cristo Miguel Padilla Flores, Dra. Alejandra Anlehu Tello y el Dr. Rodrigo Landero Figueroa, impresión de la tesis titulada: "Importancia de Delta de dióxido de carbono como marcador pronóstico mortalidad de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Roviroza Pérez en el periodo Diciembre del 2020 a Enero de 2021", para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Medicina de Urgencias, donde funge como Directores de Tesis el Guillermo Humberto León Chávez y la Dra. Alejandra Anlehu Tello.

Atentamente

Dra. Mirian Carolina Martínez López
Directora

- C.c.p.- Dr. Guillermo Humberto León Chávez.- Director de Tesis
- C.c.p.- Dra. Alejandra Anlehu Tello.- Directora de Tesis
- C.c.p.- Dr. Fernando Enrique De los Santos Hernández.- sinodal
- C.c.p.- Dr. Guillermo Humberto León Chávez.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Cristo Miguel Padilla Flores.- Sinodal
- C.c.p.- Dra. Alejandra Anlehu Tello.- Sinodal
- C.c.p.- Dr. Rodrigo Landero Figueroa.- Sinodal

C.c.p.- Archivo
DC/MCML/MCE/XME/mgcc*



ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las 08:00 horas del día 30 del mes de noviembre de 2021 se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

"Importancia de Delta de dióxido de carbono como marcador pronóstico mortalidad de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez en el periodo Diciembre del 2020 a Enero de 2021"

Presentada por el alumno (a):

Cabrales Domínguez Luis Antonio

Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	8	1	E	4	0	0	0	5
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Diploma de:

Especialista en Medicina de Urgencias

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

COMITÉ SINODAL

Dr. Guillermo Humberto León Chávez

Dra. Alejandra Anlehu Tello

Directores de Tesis

Dr. Fernando Enrique De los Santos Hernández

Dr. Guillermo Humberto León Chávez

Dr. Cristo Miguel Padilla Flores

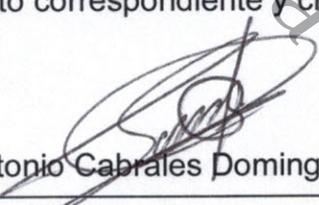
Dra. Alejandra Anlehu Tello

Dr. Rodrigo Landero Figueroa

Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 26 del mes de Noviembre del año 2021, el que suscribe, Luis Antonio Cabrales Domínguez, alumno del programa de la Especialidad en Medicina de Urgencias, con número de matrícula 181E40005 adscrito a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autor intelectual del trabajo de tesis titulada: **“Importancia de Delta de dióxido de carbono como marcador pronóstico mortalidad de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital regional de alta especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez en el periodo Diciembre del 2020 a Enero de 2021”**, bajo la Dirección de la E.M.U. Guillermo Humberto León Chávez y D.C.E Alejandra Anlehu Tello, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. El alumno cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: cabrales_9187@hotmail.com. Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.


Luis Antonio Cabrales Domínguez

Nombre y Firma

Sello

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	vii
ABREVIATURAS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Epidemiología de la Sepsis	4
2.2 Definición de La sepsis.	6
2.3 Fisiopatología de La Sepsis.	7
2.4 Sistema de coagulación y complementación durante la sepsis.	9
2.5 Biomarcadores en La Sepsis.	12
2.6. Lactato como biomarcador en Sepsis.	13
2.7 Diferencia Venoarterial de Dioxido de Carbono.	14
2.8 Delta de CO ₂ y variables de perfusion tisular.	16
2.9 Delta de CO ₂ y gasto cardiaco o índice cardiaco	17
2.10. Tratamiento en La Sepsis.	18
2.10.1 Resultados a largo plazo en el manejo de la Sepsis.....	19
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. JUSTIFICACIÓN	22
5. OBJETIVOS	24
5.1 Objetivo general.	24
5.2 Objetivos específicos.	24
6. HIPÓTESIS	24
7. MATERIAL Y MÉTODOS	25
7.1 Tipo de estudio	25
7.2 Universo de estudio.....	25
7.3 Población de estudio.	25
7.4 Muestra.	25
7.5 Criterios de inclusión y exclusión	26
7.6 Descripción del manejo de la información.....	27

7.7 Descripción del instrumento.....	28
7.8 Instrumento:	28
7.9 Identificación de variables.....	28
7.10 Consideraciones éticas.....	32
8. RESULTADOS.....	33
9. DISCUSIÓN.....	41
10. CONCLUSIONES.....	45
11. RECOMENDACIONES.....	46
12. BIBLIOGRAFÍA.....	47
13. ANEXOS.....	53

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Características demográficas y antropométricas de las madres incluidas	33
Tabla 2	Comparación de parámetros clínicos y paraclínicos al ingreso y a las 12 horas en sobrevivientes y fallecidos	36
Tabla 3	Sensibilidad y especificidad del Delta de CO ₂ para mortalidad	38
Figura 1	Foco séptico de los pacientes.	34
Figura 2	Estado de los pacientes al egreso.	35
Figura 3	Cambios en el Delta de CO ₂ en fallecidos y sobrevivientes.	37
Figura 4	Cambios en el lactato sérico en fallecidos y sobrevivientes.	38
Figura 5	Cuvas ROC del Delta de CO ₂ para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis.	39

ABREVIATURAS

Siglas	Descripción
CO2	Dioxido de Carbono
DCO2	Delta de Dioxido de Carbono
ScvCO2	Saturación Venosa Central de Oxígeno
UCI	Unidades de Cuidados Intensivos
PCO2	Presión parcial de Dióxido de carbono
PvCO2	Presión venosa de Dióxido de carbono
PaCO2	Presión arterial de Dióxido de carbono
ROC	Receiver operating characteristic curve
mmHg	Milímetro de mercurio
SIRS	Respuesta Inflamatoria Sistémica
PAI1	Inhibidor del activador del plasminogeno
tPA	Plasminogeno tipo tisular
uPA	Activador de tipo uroquinasa
TM	Trombomodulina
ATP	Adenosin trifosfato
IL	Interleucina

RESUMEN

Antecedente. Delta de CO₂ (Δ CO₂) es un marcador de hipoxia tisular, que se ha postulado como un marcador pronóstico en sepsis.

Objetivo general. Determinar utilidad del Delta de CO₂ como marcador pronóstico de morbi-mortalidad en la reanimación de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

Metodología. Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo en pacientes con sepsis del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez Además de recabar información clínica relevante, al ingreso a urgencias y a las 12 horas posteriores se midieron los niveles de PCO₂ arterial y venosa, y se calcularon los valores del Delta de CO₂. Se dio seguimiento a los pacientes registrando el desenlace (mortalidad o sobrevida). En SPSS se realizó un análisis estadística descriptivo e inferencial, para determinar si el delta de CO₂ era un marcador pronóstico mediante curvas ROC, estimación de sensibilidad y especificidad y cálculo de OR.

Resultados. Se incluyeron 28 pacientes con sepsis de edad media 56.9 ± 16.5 años (53.6% femeninos y 46.4% masculinos). Los focos sépticos mas frecuentes fueron tejidos blandos (60.7%), gastrointestinal (25%) y urinario (25%). Los pacientes fallecidos tuvieron significativamente mayores niveles de Delta de Co₂ al ingreso (6.9 ± 1.3 mmHg *versus* 3.1 ± 1.1 mmHg) y a las 12 horas (9.3 ± 3.6 mmHg *versus* 2.4 ± 1.0 mmHg). También, fueron mayores los niveles de lactato y la puntuación SOFA entre los fallecidos que entre los sobrevivientes. El AUC para mortalidad del delta de CO₂ al ingreso fue de 0.977 y a las 12 horas de 1.000 ($p < 0.001$). Un punto de corte de 5.0 de delta de CO₂ al ingreso tuvo una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 95.5% para predecir mortalidad. Mientras que, a las 12 horas del ingreso la sensibilidad y la especificidad fue de 100%. La mortalidad en los pacientes con un Delta de CO₂ ≥ 5 mmHg fue de

100% y en los pacientes con un Delta de CO₂ <5 mmHg fue de 0% y el OR para mortalidad en aquellos con un Delta de CO₂ ≥5 mmHg fue de OR=585.0(IC95% 10.5-32454.6, p=0.0019).

Conclusiones. El Delta de CO₂ es un predictor significativo para mortalidad en los pacientes con sepsis. Un valor de 5 o mayor al ingreso y a las 12 horas tuvieron una elevada sensibilidad y especificidad. Por lo que, se recomienda la evaluación del Delta de CO₂ superior a 5 como un marcador pronóstico.

Palabras clave. Delta de CO₂, mortalidad, sepsis, marcador pronóstico.

ABSTRACT

Background. Delta of CO₂ (Δ CO₂) is marker of tissue hypoxia, which has been postulated as a prognostic marker in sepsis.

General Objective. To determine the usefulness of CO₂ delta as prognostic marker of morbidity and mortality in the resuscitation of patients with sepsis in the emergency department of the Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

Methodology. An observational, cross-sectional, prospective study was carried out in patients with sepsis at the Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez. In addition to collecting relevant clinical information, arterial and venous PCO₂ levels were measured on admission to the emergency department and 12 hours later and CO₂ delta values were calculated. Patients were followed up and the outcome (mortality or survival) was performed in SPSS to

determine whether CO₂ delta was a prognostic marker by means of ROC curves, estimation of sensitivity and specificity and calculation of OR.

Results. Twenty eight patients with sepsis foci were soft tissue (60.7%), gastrointestinal (25%) and urinary (25%). Deceased patients had significantly higher Delta CO₂ levels at admission (6.9 + 1.3 mmHg versus 3.1 + 1.1 mmHg) and at 12 hours (9.3 + 3.6 mmHg versus 2.4 + 1.0 mmHg). Also higher lactate levels and SOFA score were higher among the deceased than among the survivors. The AUC for CO₂ delta mortality at admission was 0.977 and at 12 hours 1.000 (p<0.001). A Cutoff point of 5.0 of delta CO₂ at admission had a sensitivity and specificity was 100%. Mortality in patients with a CO₂ Delta >=5 mmHg was 100% and in patients with a CO₂ Delta <=5 mmHg was 0% and the OR for mortality in those with a CO₂ Delta >=5 mmHg was OR=585.0 (95% CI 10.5-32454.6, p=0.0019).

Conclusions. CO₂ Delta is a significant predictor for mortality in patients with sepsis. A Value of 5 or higher at admission and at 12 hours had a high sensitivity and specificity. Therefore, the evaluation of CO₂ Delta greater than 5 is recommended as a prognostic marker.

Keywords. CO₂ delta, mortality, sepsis, prognostic marker.



1. INTRODUCCIÓN

La Sepsis es una complicación de un proceso infeccioso severo que amenaza la vida del paciente, provocando disfunción orgánica múltiple debido a una respuesta inmune del huésped frente a la enfermedad. Se estima que esta entidad afecta a más de 30 millones de personas en el mundo y representa una de las principales causas de muerte (Bouza, López, 2019).

Desde hace muchos años atrás, se ha indagado en el uso de múltiples biomarcadores con la finalidad de encontrar un diagnóstico temprano de procesos infecciosos severos, su capacidad pronóstica y su correlación con la gravedad y mortalidad, con la única intención de determinar en forma temprana el estado clínico del paciente y lograr actuar a tiempo frente al proceso infeccioso (Angus, Van der Poll, 2013).

La reanimación por metas es guiada por medidas como la presión arterial media, saturación venosa central de oxígeno, presión venosa central; Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para valorar el estado de microcirculación y la disfunción mitocondrial (Mallat, Lemyze, Tronchon, Vallet, Thevenin, 2016).

El Interés por manejar un monitoreo hemodinámico que nos permita obtener información del paciente con sepsis de la forma mas exacta y accesible en el servicio de urgencias, los artículos han propuestos diferentes maneras de valorar el estado de volemia, gasto cardiaco, y la respuesta a líquidos en diferentes pacientes en estados críticos (Sánchez, Peniche, Rivera, Carpi, Pérez, et all 2021).

Los resultados bioquímicos más utilizados hasta la fecha en paciente graves son el lactato y la saturación venosa de oxígeno, pero diversos estudios manejan que



no son ideales para predecir la hipoperfusión tisular y nos arrojan varias condiciones que dificultan su interpretación dependiendo del estado hemodinámico del paciente; Debido que los paciente que requieren manejos de vasopresores altos, nos puede dar un estado de vasoconstricción periférica intensa y puede originarse elevación secundaria del lactato sérico, además de que existen varias causas que le restan como marcador de hipoperfusión. Por su parte la Saturación venosa de oxígeno ha fracasado como una meta como parámetro único de reanimación, debido a que mantiene una reserva a través de mecanismos de compensación antes de que el consumo de oxígeno supere su disponibilidad y se convierta en un marcador de severidad (Fuentes, Monares, Ochoa, Franco, 2018).

La figura del Sepsis en general tiene una alta incidencia dentro de las áreas de urgencias en todo el mundo, desde hace varias décadas se están constantemente creando y actualizando iniciativas para poder enfrentar el reto tanto diagnóstico como terapéutico que la Sepsis representa para el personal médico, aunque se han presentado muchos avances aún se sigue presentando alta mortalidad (Arsanios, Barragán, Garzón, Cuervo, Pinzón, et al 2017).



2. MARCO TEÓRICO

En Medicina en general se habla de sepsis pero sin embargo no se sabe los orígenes, remontando en la historia para saber que esta constelación de signos y síntomas se han presentado desde hace mucho tiempo y a través de la historia que nos lleva a buscar lo que hoy en día intentamos demostrar, en su artículo “Sepsis and Septic Shock: A history” Duane en 2009 comenta que la palabra SEPSIS como tal proviene de la palabra griega deteriorarse o descomposición siendo mencionada en poemas de Homero hace aproximadamente 2700 años, de igual forma Hipócrates en el año 400 antes de cristo lo menciona en “corpus Hippicraticum” refiriendo un mecanismo desregular de los humores en el organismo. Y así, durante el trascurso de la historia se ha ido evolucionando hasta llegar al día de hoy en el tercer consenso SEPSIS-3 que se puede definir como una respuesta desregulada del organismo ante un proceso infeccioso que condiciona daño orgánico múltiple, viendo que no es una entidad nosológica si no un conjunto de signos y síntomas que conllevan a la falla de los mecanismos reguladores del paciente (Mervin, 2016).

Se define a la “Sepsis” como una disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta inmunológica desregulada del huésped frente a una infección. Los criterios clínicos para su definición son: la sospecha o presencia de proceso infeccioso documentado y la elevación en forma aguda de 2 o más de los puntos correspondientes a la escala de Evaluación de fallo orgánico secuencial o sus siglas en ingles S.O.F.A que cada uno representa un tipo de disfunción orgánica. (Dugar, Choudhary, Duggal, 2020).

S.O.F.A es un sistema de puntos con el objetivo de determinar la disfunción orgánica importante, basado en los niveles de oxígeno, recuento de plaquetas,



puntuación de la escala de coma de Glasgow, nivel de bilirrubina, nivel de creatinina y presión arterial medica o si requiere agentes vasoactivos; Se usa de forma rutinaria en la practica clínica para rastrear la falla orgánica en pacientes graves (Vincent, Moreno, Takala, Willatts, Mendonça, et all, 1996).

El concepto de Sepsis es conocido y comprendido desde hace mucho tiempo sobre un proceso infeccioso, en la noción de que es una enfermedad resultante que se efectúa a través de la respuesta innata del huésped y se manifiesta como disfunción orgánica fisiológica, entendiendo que un mejor enfoque en la definición sirve para respaldar el reconocimiento temprano del paciente en riesgo para así acelerar la atención antinfecciosa y de apoyo adecuado, de igual manera facilitan la comprensión de la epidemiología y de la carga mundial de morbimortalidad (Spiegel, Farkas, Rola, Kenry, Olusanya, Marik, Weingar, 2018).

La sepsis es un síndrome de disfunción orgánica relacionada con una respuesta desregulada del huésped a una infección, cubre una gama amplia de microorganismos causantes y sitios de infección en poblaciones heterogéneas de pacientes con diferentes comorbilidades, características clínicas, gravedad de la enfermedad, por lo que es un poco probable un enfoque único para todos o que adopte un enfoque de tratamiento rígido y homogenizado, esto nos lleva al estudios de áreas especificas que nos ayude a identificar subgrupos de pacientes sépticos que pueden responder positivo o negativamente a las intervenciones terapéuticas, El acceso rápido a biomarcadores nos permitirá la identificación de pacientes adecuados y decisión de la terapia para obtener un efecto óptimo y mejor para el paciente (Singer, 2018).

Epidemiología de la Sepsis

La incidencia de sepsis reportada esta aumentando en todo el mundo, observando la variabilidad en la definición del caso ya que juega como un control de las diferencia en la incidencia presentada, teniendo que las tasas de casos de muerte



notificados por sepsis están disminuyendo, pero debido a la prevalencia de sepsis, el número absoluto de pacientes con sepsis que mueren esta en aumento, teniendo que los factores de riesgo específicos para el desarrollo de sepsis incluyen mayor edad, sexo masculino, presencia de comorbilidades y un nivel socioeconómico bajo, estimando que el costo hospitalario anual para sepsis grave solo en los estados unidad es de mas de 24 mil millones (Tillman, Wunsch, 2018).

Se refiere que la sepsis afecta a más de 30 millones de personas/año, con incidencia anual de 9-13%, con un mortalidad intrahospitalaria de pacientes con diagnóstico de sepsis >10% y para paciente con diagnóstico de choque séptico es > 40% (Napolitano 2018).

En Estados Unidos, se estima que aproximadamente 750 000 pacientes hospitalizados anualmente presentan sepsis, de estos el 70% llegan a unidades de cuidados intensivos (UCI), con una mortalidad de un 30%, incrementándose mas en pacientes mayores de 60 años de hasta un 40% y pacientes que desarrollan a estado de choque séptico hasta un 50% (Gorordo 2017).

Carrillo y colaboradores refieren que en México en las unidades de terapia intensiva se reporto una incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, lo que indica que hay 40 casos por cada 100,000 habitantes, con una mortalidad de hasta el 30% y los costos de atención van de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país (Espinosa, Rosales, Kim, Rodrigo, 2015).

Los principales lugares de infección documentados se refieren: vías urinarias: 10%, Abdominal 30%, pulmonar: 40%. Dichos procesos infecciosos pueden ser causados tanto agentes bacterianos gran positivos como agentes gran negativos. En el caso del sitio principal de afectación pulmonar encontramos como agente causal los gran negativos siendo Klebsiella Pneumoniae, pseudomona aeruginosa



y *Escherichia coli* como principales agentes aislados en medios de cultivo; En el caso de agentes gran positivos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* son los principales agentes causales (Tellez 2017).

Definición de La sepsis

La Sepsis es la complicación orgánica de alta mortalidad provocada por una respuesta desproporcionada del huésped a la infección; Las manifestaciones clínicas de la sepsis son extensas, de acuerdo con el sitio inicial de la infección, el patógeno causante, el patrón de disfunción orgánica aguda, el estado de salud subyacente del paciente y el tiempo de inicio del tratamiento (Spiegel, 2018).

La sepsis es una respuesta multisistémica desregulada ocasionada por un proceso infeccioso grave, donde intervienen las respuestas inmunitarias comenzando con procesos localizados y progresivos de reconocimiento microbiano, seguidos por la activación y amplificación de la inflamación y la regulación homeostática, aun a la fecha se sigue estudiando como estas respuestas autoinmunes se vuelven desreguladas y desadaptativas (Conway, Wilson, Shankar, 2018).

La falla orgánica aguda afecta más frecuentemente a los sistemas cardiovascular y respiratorio. El compromiso cardiovascular se manifiesta principalmente como hipotensión o un nivel de lactato sérico alto. Después de una expansión de volumen adecuada, la hipotensión persiste frecuentemente requiriendo el uso de vasopresores y puede ocurrir daño al miocardio; La falla respiratoria se manifiesta clásicamente como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, definiéndose por hipoxemia e infiltrados bilaterales de origen no cardíaco (Shankar, Singer, 2018).

A nivel cerebral y renal también suelen producirse disfunción, a nivel del sistema nervioso central se manifiesta típicamente como delirio o indiferencia al medio. La lesión renal aguda se presenta como la disminución de la producción de orina,



acompañándose del aumento de la creatinina sérica que esta a su vez puede llegar a requerir tratamiento con terapia de reemplazo renal. El control glucémico alterado, la trombocitopenia, íleo paralítico, la coagulación intravascular diseminada y la difusión suprarrenal son también comunes en pacientes con sepsis grave (Russel, Rush, Boyd, 2018).

Fisiopatología de La Sepsis

La comprensión de la fisiopatología de la sepsis en la insuficiencia orgánica, es primordial para optimizar el tratamiento y manejo de los pacientes, así como el desarrollo de nuevas terapias; Ya que en la practica clínica se pueden evaluar y controlar seis sistemas de órganos entre los cuales; El sistema cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, hematológico y hepático mientras que otros como el intestino son menos accesibles, últimamente se ha ido comprendiendo la fisiopatología incluyendo la regulación de las vías inflamatorias y el papel que desempeña la inmunosupresión durante la sepsis, también se están desentrañando los efectos de la función alterada, incluida la disfunción mitocondrial y los mecanismos de muerte celular alterados sobre el desarrollo de la falla orgánica múltiple, obteniéndose conocimiento de las interacciones entre los órganos (Lelubre, Vincent, 2018).

Hablar del síndrome clínico de la sepsis se caracteriza por ser una respuesta multisistémica al dato del microorganismo, que reside en un mosaico de interconexiones e interacciones bioquímicas, celulares y órgano-órgano, en respuesta al daño; ocupando procesos complejos de activación celular donde se activan neutrófilos, monocitos, linfocitos y células del endotelio vascular, al mismo tiempo, mecanismos neuroendocrinos, moleculares intracelulares y extracelulares que responden a tal estímulo, produciéndose una gran cantidad de eventos tales como desequilibrio entre antioxidantes-oxidantes, alteraciones en la coagulación, respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), disbalance en los receptores



intranucleares, inmunosupresión e alteraciones microvasculares entre otros (Arsanios, Barragan Garzon, Cuervo, Pinzon, Ramos, 2017).

La hipoperfusión provocada por la sepsis puede presentarse por disfunción orgánica múltiple y/o presión arterial disminuida y lactato sérico aumentado. La perfusión microvascular en la sepsis incluye la disminución de la densidad capilar funcional y el aumento de la heterogeneidad del flujo sanguíneo, observándose en las primeras etapas de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección y parece tener importancia pronóstica en la sepsis humana, se comenta que las mejoras en la hemodinámica sistémica se correlacionan débilmente con la corrección de los parámetros micro circulatorios, a pesar de un tratamiento adecuado de las anomalías macro hemodinámicas, además que los sistemas de monitorización hemodinámica convencionales disponibles en la práctica clínica no detectan los cambios en los parámetros circulatorios ni las respuestas a los tratamientos, ya que no evalúan los eventos intrínsecos que ocurren en la microcirculación (Miranda, Balarini, Cixeta, Bouskela, 2016).

La respuesta del huésped a la infección y durante la sepsis el patógeno invasor se encuentra con el sistema inmunológico protector innato del huésped; las células inmunes como los leucocitos, células epiteliales y endoteliales están involucradas en las respuesta inmune local temprana a patógenos. Estas células detectan patógenos reconociendo patrones moleculares asociados a patógenos a través de una variedad de receptores de reconocimiento de patrones intracelulares y de la superficie celular, incluidos lo receptores tipo Toll, los receptores similares al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos; La activación conduce a la formación de hormonas inflamatorias; En la mayoría de los casos, el sistema inmunológico innato es eficaz para hacer una respuesta protectora y equilibrada a las infecciones y esto da como resultado la eliminación del patógeno a través de un conjunto de reacciones proinflamatorias, como la liberación de citocinas y quimiocinas, el reclutamiento de fagocitos y la activación local del complemento y



los sistema de coagulación, seguida de un retorno a la homeostasis que esta medida por mecanismos compensatorios que tienen como objetivo frenar la inflamación inicial y prevenir el daño tisular colateral, sin embargo durante algunas infecciones, el patógeno prevalece y logra multiplicarse a pesar de una respuesta inmune activada, que luego se desequilibra y daña al huésped; este a su vez produce una respuesta caracterizada por una inflamación excesiva, que esta mediada por la liberación de mediadores proinflamatorios por parte de múltiples tipos de células y la activación del sistema de coagulación, el sistema de complemento y el endotelio vascular; Se caracteriza por una lesión celular que da como resultado la liberación de patrones moleculares asociados al daño y disfunción de órganos y catabolismo (Van del Poll, Van de Veerdonk, Scicluna, Netea, 2017).

El sistema inmunológico se caracteriza por la apoptosis de las células T reguladores y las células supresoras derivada de mieloides; aunque los neutrófilos contribuyen claramente a la inflamación inducida por sepsis, también presentan características disfuncionales que deterioran sus capacidades antimicrobianas; Los hallazgos en la sepsis son la apoptosis retardada de los neutrófilos y la aparición de neutrófilos inmaduros en forma de banda en la sangre periférica que tienen deficiencias en las funciones efectoras antimicrobianas (Poll, Gomez, Kellum 2018).

Sistema de coagulación y complementación durante la sepsis

Por niveles aumentados del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI1), que inhibe las actividades del activador del plasminogeno de tipo tisular (tPA) y del activador de tipo uroquinasa (uPA); La coagulación y la fibrinólisis interactúan estrechamente con el sistema de complemento, el factor tisular impulsa la activación de la coagulación después de la infección, este a su vez se une y activa el Factor (FVII), después de lo cual una cascada de reacciones proteolíticas da como resultado la formación de FXa, trombina y fibrina, Las células



perivesiculares, como las células epiteliales, fibroblastos y pericitos, expresan el factor tisular de forma constitutiva, manteniendo a sí la hemostasia y la integración de los vasos (Gotts, Matthay, 2016).

La sepsis se acompaña de una lesión vascular inducida por inflamación, que expone el factor tisular a factores de coagulación sanguínea, lo que provoca la coagulación de la sangre; La tendencia a la trombosis durante la sepsis se ve aumentada por la actividad simultáneamente comprometida de las tres vías anticoagulantes principales: Antitrombina, inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y el sistema de proteína C; La antitrombina es el principal inhibidor de la trombina y el FXa, mientras que el TFPI es el principal inhibidor del complejo factor tisular-FVIIa; Donde las propiedades anticoagulantes de la antitrombina y el TFPI están respaldadas por el glucocáliz, una capa de glucoproteína-polisacárido que recubre el endotelio, durante la sepsis, se altera la continuidad del glucocaliz endotelial, lo que aumenta la permeabilidad vascular y altera la función de la antitrombina y el TFPI. La proteína C activada se genera a partir de la proteína C en la superficie de las células endoteliales en reposo, un proceso mediado por la unión de la trombina a la trombomodulina (TM) y amplificado por el receptor de la proteína C endotelial; a su vez la proteína activada inactiva los cofactores de coagulación FVa y FVIIIa, inhibiendo así la coagulación, durante la sepsis el sistema de proteína C se ve afectado como resultado de múltiples factores, más notable la disminución de la síntesis de la proteína C en el Hígado, el aumento del consumo de proteína C y la activación deficiente de proteína C como resultado de la disminución de la expresión de TM en el endotelio. (Hotchkiss, Moldawer, Opal, Reinhart, Turnbull, Vincent, 2016).

Las proteasas de la coagulación pueden activar el sistema del complemento y viceversa, por ejemplo, FIXa, FXa y FXIa, así como la trombina y la proteasa fibrinolítica central puede convertir C3 y C5 en C3a y C5a, respectivamente. C5a y el complejo de ataque a la membrana pueden estimular la expresión del factor



tisular en las células endoteliales. C5a puede liberar proteoglicano de la superficie endotelial y alteran a su la función normal del glucocaliz, la inflamación vascular y la coagulación aumentan la liberación de trampas extracelular de neutrófilos por los mismo neutrófilos (Gotts, Matthay, 2016).

En la Sepsis con frecuencia se describe como la única que induce a una exagerada inflamación sistémica, actualmente se indica que conduce a una respuesta inmune mas compleja que empeora con el tiempo, con la implicación de mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios y tras esta breve fase inflamatoria desenfrenada, los pacientes sépticos presentan inmunosupresión adquirida profunda lo que podría estar asociado con dificultades para erradicar de manera fácil la infección primaria, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado; Se cree que estas alteraciones inmunitarias son responsables del empeoramiento de los resultados en pacientes sépticos que sobreviven a la reanimación inicial (Venet, Van de Veerdonk, Scicluna, Netea, 2018).

En la sepsis las características principales se refieren en la vasodilatación, aumento de la permeabilidad, hipovolemia y disfunción ventricular; entre ellas las complicaciones de la sepsis grave es la hipotensión, aunque la disfunción cardiaca y la hipovolemia contribuyen a la hipotensión, la reactividad del musculo liso vascular que causa vasodilatación periférica es el mecanismo principal, la vasodilatación periférica ocurre después de la falla de los mecanismos normales para vasoconstricción del musculo liso vascular, los niveles de catecolaminas aumentan drásticamente, con valores que se correlacionan con la gravedad de la sepsis, obteniéndose que cuando los mecanismos reguladores se superan, la vasodilatación periférica y la hipotensión se desarrollan rápidamente (Russel, Rush, Boyd, 2018).



Biomarcadores

La clínica es un herramienta útil, altamente reproducible y con buena correlación con otros marcadores de perfusión tisular, se recomienda usarla para diagnóstico temprano de los estados de choque e hipoperfusión tisular; El estado de choque en un diagnóstico frecuente en las áreas críticas, prehospital, urgencias, quirófano y en unidad de cuidados intensivos, el monitoreo hemodinámico es imprescindible para realizar diagnóstico de hipoperfusión tisular y sus causas, además de guiar la terapéutica (Pérez, Guerrero, Morgano, López, Zamarrón, 2019).

La vigilancia hemodinámica de un paciente grave es una herramienta indispensable tanto dentro como fuera de la terapia intensiva, actualmente se cuenta con dispositivos no invasivos como invasivos, sin embargo hasta la fecha ningún dispositivo ha demostrado tener impacto positivo en el progreso y evolución del paciente; la gasometría arterial y venosa proporcionan datos del estado microcirculatorio y metabólico real del paciente pudiendo ser un dispositivo útil y de fácil acceso (Sánchez, Peniche, Rivera, Martínez, Carpio, Pérez Et all, 2020).

Sobre la sepsis a pesar de varias décadas de investigación no han surgido terapias específicas para la sepsis y el manejo actual aun se basa en el control de la fuente, los antibióticos y cuidado de órganos; una de las razones de los muchos ensayos fallidos de posibles intervenciones ha sido la falta de criterios claros de inclusión de pacientes, lo que resulta en poblaciones heterogéneas con pocas probabilidades de responder de manera positiva a la intervención en cuestión; a medida que la comprensión de la fisiopatología de la sepsis continua mejorando y se desarrollan nuevas técnicas para ayudar a caracterizar mejor a los pacientes con sepsis, particularmente en términos de su estado inmunológico; Los biomarcadores también se utilizan para identificar los grupos de pacientes con más probabilidades de responder a terapias específicas (Vincent, Grimaldi, 2018).



Un biomarcador es una característica mediante el cual se puede identificar un proceso fisiopatológico, y en el entorno clínico debe ayudar rápidamente a los médicos que se enfrentan a una enfermedad y así tomar decisión sobre el mejor tratamiento posible, los biomarcadores pueden ser de valor diagnóstico, pronóstico y de morbi-mortalidad; en el campo químico de la biología de sistemas proporciona una herramienta prometedora para el descubrimiento de nuevos biomarcadores, estos obtenidos en la mediciones de muestras que se pueden obtener de forma sencilla con un tiempo práctico limitado o la necesidad de laboratorios especializados, pueden ser la clave para un tratamiento dirigido y personalizado en el futuro para el tratamiento de pacientes con sepsis (Van Engelen, Josst, Scicluna, Van der Poll, 2018).

Lactato como biomarcador en sepsis

Se describe la oxigenación tisular como el adecuado aporte de oxígeno, la demanda de oxígeno depende de los requerimientos metabólicos de cada tejido, por lo que la hipoperfusión tisular es el insuficiente aporte de nutrientes y oxígeno necesario para la actividad celular normal; por lo que la incapacidad de satisfacer un aumento en la obtención de Oxígeno, ya sea por un aumento en el suministro de Oxígeno, o de la extracción de Oxígeno, puede conducir a la hipoxia tisular (Pérez, Mendoza, Álvarez, Orozco, 2019).

El momento en que la utilización de Oxígeno empieza a disminuir cuando aminora progresivamente el transporte de oxígeno tisular coincide con el instante en que la concentración de lactato aumenta, la concentración de lactato no presenta relación con el pH, el exceso de bases o el anión gap. La Acidosis en condiciones de hipoxia celular se debe a la creación de hidrogeniones durante la hidrólisis del ATP que no son reutilizados para la formación de ATP debido a la ausencia de disponibilidad de oxígeno. Por lo que la coexistencia de hiperlactatemia con acidosis podría manejarse para definir si la causa de la elevación de la



concentración de lactato se debe a hipoxia celular o a otras causas (Castro, Kattan, Ferri, Pairumani, Valenzuela, Alegria, et al, 2020).

Entre los biomarcadores en pacientes con sepsis el lactato ha sido considerado uno de los más importantes, muchos estudios han reportado que su producción es reflejo de procesos celulares y que su aumento es una consecuencia de la hipoperfusión de los tejidos; para una mejor estratificación de la sepsis se han utilizado en todo el mundo los niveles de lactato en suero; la literatura reciente demuestra resultados favorecedores para el uso del lactato sérico como una medida de pronóstico, así como para las decisiones terapéuticas (Téllez, 2017).

Se ha postulado como un factor pronóstico importante (Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. 2015). Algunos estudios han evaluado la asociación de lactato con mortalidad. Levy y cols. reportaron una tasa de mortalidad en pacientes con hipotensión y lactato ≥ 4 mmol/l de 46.1%, en pacientes sépticos con hipotensión del 36,7% y en pacientes sépticos con lactato ≥ 4 mmol/l del 30% (Levy M, Dellinger R, Townsend S, Linde W, Marshall J, Bion J, 2010). Lee y cols. demostraron una mortalidad a 24 horas de 10% en pacientes con lactato inicial < 4 mmol/L, de 35% con lactato entre 4-8 mmol/L y de 52.8% con un lactato > 8 mmol/L (Lee S, An W, 2014; Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. 2015).

La hiperlactatemia persistente es considerada una señal de hipoperfusión tisular en pacientes con sepsis o choque séptico, pero podrían estar involucrados diferentes mecanismos patogénicos no relacionados con la hipoperfusión; por lo tanto buscar la normalización del lactato puede conducir al riesgo de sobrecarga de líquidos (Loflin, Winters, 2018).

Diferencia venoarterial de Dióxido de Carbono

La manera de evaluar la perfusión tisular durante el manejo de paciente con sepsis grave o shock séptico aun sigue siendo tema de estudio; La saturación



venosa de oxígeno y el lactato han sido los criterios más utilizados ; sin embargo existen limitaciones reconocidas. La diferencia venoarterial de dióxido de carbono (delta de pCO_2) es una variable que puede indicar el estado de perfusión tisular o el correcto manejo de los pacientes (Dlaztgle, Rodriguez, Sprockel, 2017).

La diferencia venoarterial de Dioxido de carbono (CO_2) puede asociarse a estados de bajo gasto o hipoperfusión tisular; su asociación con el gradiente arteriovenoso de oxígeno ha sido propuesta como marcador no invasivo de hipoperfusión tisular (Fuentes, Monares, Ochoa, Franco, 2018).

En 1996 Cavaliere encontro que la diferencia de CO_2 venoso y arterial representa un útil parámetro para monitorizar perfusión tisular durante el postquirúrgico temprano en pacientes postoperados de revascularización miocárdica. En 2005 Cushiere, Rivers concluyen en su estudio que el Delta de CO_2 obtenido de catéter de arteria pulmonar y catéter central se correlacionan de manera inversa con el Índice cardiaco, por lo que la sustitución de una delta CO_2 mezclada a central aporta una alternativa aguda para el cálculo de gasto cardiaco. Naviere et al demostró que un incremento en Delta de CO_2 se debió principalmente a la disminución del gasto cardiaco y la presencia de hipoxia isquémica (Hernández, López, Etulain, Olvera, Aguirre, et al, 2011).

Dado que el incremento del CO_2 del tejido durante la hipoperfusión también es acompañados por un aumento del CO_2 venoso, podemos argumentar que centrarse exclusivamente en el valor de CO_2 venoso mayor de 70% puede ser insuficiente para guiar la terapia en el paciente séptico, mientras que el Delta de CO_2 es un parámetro que puede reconocer al paciente que aún no ha sido reanimado adecuadamente (Castro, Kattan, Ferri, Pairumani, Valenzuela, Alegria, et all, 2020).



Bajo condiciones fisiológicas normales el hablar de la diferencia arterio-venosa de CO₂ no excede más de 6 mmhg y refleja un adecuado flujo sanguíneo venoso y a la vez una buena perfusión sanguínea; por lo que hablar de un Delta CO₂ amplio puede explicarse por un aumento de la PCO₂ venosa secundaria a disminución de gasto cardíaco lo que nos condicionan hipoperfusión tisular, un crecimiento en la producción de CO₂ secundario a la amortiguación de iones hidrogeno por exceso de bicarbonato y aumento en la producción de CO₂, diversos estudios han demostrado que un DCO₂ > 6 mmhg persistente durante mas de 12 horas podrían señalar la persistencia de hipoperfusión periférica, aun con valores normales de saturación venosa de CO₂, asociándose a un peor pronostico con aumento de la mortalidad; El DCO₂ es la diferencia entre el valor de CO₂ venoso y arterial calculándose con la siguiente formula: DCO₂: PvCO₂-PaCO₂ (Ocelotl, Valle, Balcazar, Cortes, Herrera, Mendoza, 2016).

El CO₂ presenta un flujo arterial y un flujo venoso; la diferencia arteriovenosa de CO₂, sea de sangre venosa o de sangre venosa central se a considerado un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para desechar el CO₂ producido en los tejidos periféricos (Ospina, Bautista, Umaña, Tafur, Gutiérrez, García Et al, 2013).

Delta de CO₂ y variables de perfusión tisular

Existen estudios que evalúan el Delta de PCo₂ con relación a otras variables de perfusión tisular encontrando niveles de lactato sérico mayores y saturación venosa de oxígeno mas bajas con pacientes con delta de PCO₂ > 6mmhg comparados con los delta de PCO₂ <6 mmhg, mientras que Bakker et al, no reportaron diferencias estadísticamente significativas para el lactato, pero evidenciaron una saturación venosa mixta de oxígeno mas baja en el grupo de delta de PCO₂ alto. En el Estudio de Ospina, Tascon; Se clasificaron los pacientes según su valor del delta de PCO₂ de ingreso y de 6 horas, el grupo de delta de PCO₂ persistentemente elevado, tuvo un mayor nivel de lactato comparado con el



grupo que normalizó este delta. Por su parte Du et al realizaron un estudio en el que clasificaron los pacientes según la meta de SvCO₂ y el delta de PCO₂ a las 6 horas; en el grupo de pacientes que lograron meta de SvCO₂, la depuración de lactato fue mayor entre el subgrupo con delta de PCO₂ normal comparado con el delta de PCO₂ alto (Diaztle, Rodriguez, Sprockel, 2017).

Delta de PCO₂ y gasto cardiaco o índice cardiaco

Estudios recientes evaluaron la relación entre el delta de pCo₂ y el gasto cardiaco (GC) o Índice cardiaco (IC). Cinco compararon los promedios del IC o GC en los grupos con delta de pCO₂ alto o bajo. En todos encontraron que valores de Delta de pCo₂ >6mmHg se asociaron con un menor GC o IC. Adicionalmente la correlación calculada entre el delta de pCo₂ y el IC o GC fue discreta; en ningún caso el coeficiente de correlación fue mayor de 0.7 (Diaztle, 2017).

La sensibilidad para un punto de corte de 5.0 del Delta de CO₂ en los pacientes fue de 83.3% al ingreso y de 100% a las 12 horas, y la especificidad de 95.5% y 100%, respectivamente. Esto similar con lo reportado por Hernández Luna y cols. quienes encontraron que un Delta de CO₂ mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con choque séptico y que un Delta de CO₂ mayor de 6 mmHg, que posterior a reanimación no mejora predice mal pronóstico en el paciente séptico (Hernández A, López H, Etulain J, Olvera C, Aguirre J, Franco J. 2011).

También, Ospina-Tascón encontraron que un valor de $\Delta\text{CO}_2 \geq 6$ mmHg después de las primeras 6 horas de tratamiento fue un predictor de mortalidad a pesar de que el paciente parezca adecuadamente reanimado (Ospina, Tascón, 2013)

Los estudios mostraron en general que los valores altos de delta de PCO₂ se relacionaron con unos peores resultados clínicos, incluyendo deterioro de parámetros hemodinámicos, de perfusión tisular y una mayor mortalidad tanto



intrahospitalaria; en cuanto a la mortalidad cabe resaltar la importancia de las mediciones seriadas de esta variable en su valor pronóstico; en los estudios que aportaron datos de mediciones seriadas, se observó que la segunda medida del delta de $p\text{CO}_2$ se relacionaba más con la mortalidad, obtener la medición del delta de $p\text{CO}_2$ pareciera ofrecer información adicional (Pérez, Mendoza, Álvarez, Orozco 2019).

Tratamiento de la Sepsis

El descubrimiento temprano y la sospecha de la presencia de falla orgánica múltiple nos llevara aun adecuada toma de decisiones, como son : El antibiótico inicial debe ser de amplio espectro, basado en patrones de sensibilidad local, con una evaluación diaria de la disminución o cese apropiado del antibiótico, La reanimación con bolos de líquidos iniciales debe ir seguida de sopesar los riesgos y beneficios de acuerdo al estado del volumen evaluado dinámicamente, y luego la extracción agresiva de líquidos durante la recuperación, valorando durante la reanimación una presión arterial media con meta de 65 mmhg utilizando medicamentos vasopresores si es necesario, no se recomienda uso de glucocorticoides si la reanimación con líquidos y los vasopresores son suficientes para restaurar la estabilidad hemodinámica (Dugar, Choudhary, Duggal, 2020).

La fluidoterapia es la piedra angular de la reanimación y el tratamiento de pacientes con sepsis grave y shock séptico, obteniéndose de los complejos procesos fisiopatológicos de la sepsis y de las diversas fases de la reanimación hacen que un enfoque único para la reanimación con líquidos sea poco práctico. La Indicación temprana de líquidos es necesaria en la fase inicial de la reanimación de la Sepsis, siempre y cuando este guiada por mediciones dinámicas de la respuesta a los líquidos en las etapas posteriores de la reanimación; De acuerdo a la bibliografía reciente se refiere que los cristaloides equilibrados pueden ser superiores a la solución salina normal 0.9% para la mayoría de los pacientes sépticos, importarte tener presente que la administración



agresiva, excesiva e indiscriminada de líquidos por que un balance positivo de líquidos en general se ha asociado con una mayor morbimortalidad del paciente con sepsis (Loflin, Winters, 2017)

La respuesta neuroendocrina de la sepsis y de mas enfermedades graves siguen un patrón bifásico, teniendo que los cambios agudos son probablemente adaptativos, puede volverse desadaptativos en una fase posterior; el uso de corticosteroides, cortisol y vasopresores solo debe considerarse en pacientes con choque refractario, resistente a los líquidos; el objetivo de la glucosa en sangre en pacientes con sepsis aun permanece bajo el agua y puede depender del estado mismo de la Diabetes, equipo disponible, los protocolos de tratamiento y estrategias de alimentación, en la fase aguda de la sepsis la evidencia actual respalda la aceptación, de una ingesta baja de macronutrientes y no respalda el uso de nutrición parenteral temprana (Ingels, Gunst, Van den Berghe, 2018).

Resultados a largo plazo

La supervivencia en sepsis ha ido mejorando drásticamente a ultimas fechas pero parte de estos supervivientes de sepsis tienen altas tasas de debilidad, deterioro cognitivo, readmision hospitalaria y muerte tardia, por lo que mejoraria los resultados a largo plazo, es que el tratamiento temprano y eficaz en busqueda intencionada de gravedad se de manera oportuna en sepsis (Prescott, Kelly, 2018).



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los ingresos a servicios de urgencias con diagnóstico de sepsis sigue siendo alta, presentando una alta repercusión en la economía nacional concluyendo un alto porcentaje de secuelas en los pacientes y en la mayoría de veces sin presentar una recuperación total de la enfermedad (Bouza, López, 2019).

La incidencia de sepsis es alta en Estados Unidos, así como en otras partes del mundo, en un estudio realizado de Martin y colaboradores en el que mencionan que de 750 millones de egresos hospitalarios, estimaron que la incidencia ajustada de sepsis aumento 8.7% por año, calculando sepsis de 240 casos por 100 000 habitantes , Drombrovsky en su estudio reporta incidencia de 300 casos por 100 000 habitantes, la tasa de mortalidad informada fue similar concluyendo 37.7% para los casos de sepsis grave (Montero E, Rosales G, Kim K, Jaime L, 2015).

El estudio de Carrillo y colaboradores realizaron un estudio transversal, donde incluyeron 135 Unidades de Cuidados Intensivos tanto públicas como privadas de 24 estados de la República Mexicana; de los 49 957 internamientos anuales se presentaron 11 183 casos de sepsis (27.3%), la mortalidad por esta causa fue de 30.4%, casi 87% (2 953 pacientes) correspondió a unidades públicas y 13% (449 pacientes) a unidades privadas; Las conclusiones arrojadas en el estudio son que la sepsis tiene una elevada incidencia y mortalidad y supone costos importantes al sistema de salud, así como que el desconocimiento de la campaña para aumentar la sobrevivencia en sepsis en los profesionales de la salud (Montero E, Rosales G, Kim K, Jaime L, 2015).

Existen al menos tres estudios grandes, retrospectivos, sobre sepsis, fundamentados en las bases de datos de la US National Health, como la National



Hospital Discharge Survey y el National Inpatient Sample. Estos grupos han concluido que se ha registrado un incremento en la incidencia de sepsis de alrededor de 13.7% cada año (Montero E, Rosales G, Kim K, Jaime L, 2015).

Durante una infección mal tratada se produce un proceso séptico, que presenta una activación inicial de medidores proinflamatorios y antiinflamatorios, como parte de una respuesta sistémica. Cuando esta respuesta no es regulada en forma adecuada por el organismo, se inicia un daño a los órganos y tejidos propios, ocasionando alteraciones a nivel cardiovascular, neuronal, hormonal, metabólico y en la coagulación, dirigiendo al organismo a una disfunción orgánica y de no ser controlado este proceso nos llevara a la muerte (Duane, 2009).

La medida del uso de biomarcadores para identificar la presencia y la gravedad de la sepsis generalmente ha sido limitada. Existen muchos biomarcadores basados en el volumen de la respuesta inflamatoria como son IL 6, IL 10, CCL2, han mostrado una buena relación con respecto a la gravedad de la sepsis, pero en diversos estudios, han demostrado ser menos útiles para pacientes individuales, en parte debido a la falta de especificidad de dichos biomarcadores y el carácter común de la respuesta inflamatoria temprana; nuestra capacidad para detectar que la sepsis nos lleve a una enfermedad crítica y a la vez para pronosticar el resultado es muy limitada (Conway, Wilson, Shankar, 2018).

¿ Cual es la importancia de delta de dióxido de carbono como marcador pronóstico de mortalidad de pacientes con sepsis?



4. JUSTIFICACIÓN

La complicación de Sepsis en los pacientes se representa como una de las entidades con mayor presencia y a la vez con mayor mortalidad en las unidades de urgencias, con estancias prolongadas y a costos elevados en los tratamientos conforme se van agravando; Así como repercusión directa sobre la calidad de vida de los paciente. Esta complicación involucra disfunción cardiovascular inicialmente descrita por Waibren. El uso de Marcadores y escalas pronosticas intenta detectar de forma temprana aquellos pacientes que mediante un manejo más agresivo y dirigido se pueden ver beneficiados, al detectar de forma oportuna el daño orgánico potencialmente reversible (Van Engelen, Josst, Scicluna, van der Poll, 2018).

En todo paciente, pero en especial en pacientes con sepsis, el médico tiene que establecer un diagnostico, determinar la severidad de la enfermedad, decidir el tratamiento correcto o mas adecuado, predecir y monitorizar el grado de respuesta, para así realizar ajustes que sean necesarios antes de la presencia de condición critica que lleve al paciente hacia un punto de severidad o choque, Esto es mas valioso considerando que la terapia temprana guiada por objetivos disminuye la mortalidad mientras que si se hace muy tarde puede incluso llevarnos a desenlaces fatales; Para todo esto, es primordial contar con un marcador que nos oriente y guie en esos momento criticos (Venet, Rimmele, Monneret, 2018).

Los artículos actuales para el manejo hemodinámico de la sepsis grave, recomiendan el uso de marcadores integrales de hipoxia tisular como puntos finales de reanimación, debido en que el tratamiento inicial se acepta la normalización de la saturación venosa central de oxígeno (ScvCO₂) o el aclaramiento del lactato o la combinación de ambos; La hipoxia tisular no



reconocida y no tratada aumenta la morbilidad y mortalidad, por lo tanto la detección precisa de la hipoxia tisular es de vital importancia, los hallazgos físicos, signos vitales, la medición de la presión venosa central y el gasto urinario son importantes pero insuficientes para la detección precisa de la hipoxia tisular global. (Castro, Kattan-Ferri, Pairumani, Valenzuela, Alegria, 2020)

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



5. OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar la importancia de Delta de Dióxido de carbono como marcador pronóstico de mortalidad en la reanimación de pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

Objetivos Específicos

1. Identificar el foco séptico entre los pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez
2. Determinar el uso de Delta de CO₂ para guiar la reanimación del manejo del pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez
3. Asociar el uso de Delta de CO₂ con otros marcadores de complicaciones en pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez

6. HIPÓTESIS

La diferencia venosa – arterial de dióxido de carbono (delta co₂) se refiere como marcador pronóstico de mortalidad en la reanimación de pacientes con sepsis.



7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio cuantitativo, descriptivo, transversal y prospectivo en el Hospital de Alta Especialidad Dr. “Gustavo A. Rovirosa”, Villahermosa Tabasco en pacientes con Sepsis, que acudan al servicio de urgencias de adultos del hospital en mención, en el periodo comprendido de Diciembre 2020 a Febrero del 2021.

7.2 Universo de estudio.

Pacientes ingresados con criterios para sepsis independientemente la causa en la sala de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

7.3 Población de estudio.

Pacientes ingresados con criterios para sepsis independientemente la causa en la sala de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.

7.4 Muestra.

30 pacientes con criterios para sepsis independientemente la causa en la sala de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez.



7.5 Criterios de inclusión y exclusión.

7.5.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con Sepsis que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital de alta Especialidad Dr “ Gustavo A. Rovirosa Pérez”.
2. Paciente con escala S.O.F.A mayor a 2 puntos
3. Mayores de 18 años
4. De ambos géneros

7.5.2 Exclusión

1. Pacientes menores a 18 años
2. Mujeres embarazadas
3. Pacientes con escala S.O.F.A menor a 2 puntos
4. Pacientes que no cumplieron con criterio para Sepsis



7.7.- Descripción del manejo de la información.

Como instrumento de recolección de datos se implementó un formato de información, la cual se utilizó para revisar cada variable de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, para recabar información que nos permitió dar salida a los objetivos específicos de la investigación mediante la revisión de los expedientes clínicos y a la vez pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias.

Una vez identificados cada paciente, que cumplieron con los criterios de inclusión fueron tomados en cuenta para la investigación y posteriormente se procedió a la recolección de datos.

7.7.1 Etapa I recolección de la información.

Se lleva a cabo la recolección de datos mediante un formato de recolección físico, el cual, va de acuerdo a la variables del estudios en las que se mencionan el nombre, edad genero etc.

7.7.2 Etapa II captura de información.

Una vez obtenida la información se elaboró una base de datos, utilizando el programa estadístico SPSS/PC, versión 26.0. Se realizó un análisis descriptivo, analítico, utilizando el mismo programa, como medidas de resumen para las variables utilizadas.



7.7.3 Etapa III de análisis de la información.

Una vez realizado el análisis y la discusión de los resultados fueron comparados con lo de otros estudios, que pudieron validar e trabajo de investigación, llegándose a conclusiones y emitiéndose recomendaciones en caso de ser necesaria.

7.8 Descripción del instrumento.

7.8.1 Instrumento:

El instrumento de recolección de datos empleado para realizar este estudio fue diseñado ex profeso para el estudio, y se basó en las variables que fueron de interés para cumplir los objetivos del estudio.

7.9. Identificación de variables. (cuadro)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo que va desde que nace la persona hasta la actualidad	Tiempo de vida de la persona expresada en años registrada en el expediente	Cuantitativa	Años de vida
Sexo	Condicion organica, masculina o femenina de los animales, conjunto de seres de una misma condición (mismo sexo)	Condición orgánica masculina o femenina registrada en el expediente	Cualitativa	1. Masculino 2. Femenino
Causa de sepsis	Proceso Infeccioso el	Origen del proceso	Cualitativa ordinal	a) Gástrico b) Respiratorio



	cual es la causa que origina un proceso séptico.	séptico registrado en el expediente donde se pueden corroborar datos clínicos, resultados de laboratorio y gabinete que confirman el origen de sepsis.		c) Urinario d) Neurológico e) Tejido blando f) Misceláneos (traumatológicos /quirúrgicos)
Delta CO2 al ingreso	Diferencia entre el CO2 arterial y venoso al ingreso		Cuantitativa	mmHg
Delta CO2 a las 12 horas	Diferencia entre el CO2 arterial y venoso a las 12 horas		Cuantitativa	mmHg
Lactato al Ingreso	Primera medición de lactato arterial al ingreso a urgencias	Producto de la degradación de la glucosa en condiciones hipoxicas, a partir de la glicolisis	Cuantitativa	mmol/L
Lactato al Egreso	Ultima medición de lactato arterial al ingreso a urgencias	Producto de la degradación de la glucosa en condiciones hipoxicas, a partir de la glicolisis	Cuantitativa	Mmol/L
Puntaje según escala	Puntaje obtenido al momento de	La escala S.O.F.A es un sistema de	Cuantitativa	Puntos



S.O.F.A al Ingreso	Ingreso a Urgencias de acuerdo al estado clínico del paciente requiriendo o no apoyo vasopresor, soporte ventilatorio mecánico, estado neurológico, y valores obtenidos en exámenes de laboratorio y control gasométricos realizados,	medición diaria del fallo orgánico múltiple los pacientes hospitalizados en urgencias con sospecha o diagnóstico confirmado de sepsis.		
Puntaje según escala S.O.F.A al Egreso	Puntaje obtenido al momento de Ingreso a Urgencias de acuerdo al estado clínico del paciente requiriendo o no apoyo vasopresor, soporte ventilatorio mecánico, estado neurológico, y valores obtenidos en exámenes de laboratorio y	La escala S.O.F.A es un sistema de medición diaria del fallo orgánico múltiple los pacientes hospitalizados en urgencias con sospecha o diagnóstico confirmado de sepsis.	Cuantitativa	Puntos



	control gasométricos realizados			
Condición de Egreso	Condición Orgánica de la Persona	Vivo: Forma estructural material de organización compleja, en la que intervienen sistemas de comunicación molecular que lo relacionan internamente con el medio ambiente en un intercambio de materia y energía en una forma ordenada, permitiendo la relación con el medio, nutrición y reproducción. Muerto: Ausencia de Vida	Cualitativa	Vivo o Muerto
Mortalidad a 28 días posterior al Egreso	Muerte del paciente	Registro en el expediente de fallecimiento del paciente en los 28 días posteriores al egreso.	Cualitativa nominal	Si No



7.10 Consideraciones éticas.

El presente proyecto de investigación se sometió a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se solo se registró la información conforme fueron ocurriendo los eventos y no se modificó el diagnóstico y manejo del paciente.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).



8. RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes incluidos

En el presente estudio se incluyeron un total de 28 pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”, de edad media 56.9 ± 16.5 años (rango 20-103 años). El 53.6% de los pacientes era 15 femeninos y el 46.4% 13 masculinos [Tabla 1].

Tabla 1. Características demográficas y antropométricas de los Pacientes incluidos

Característica	n	Valores
Edad (años)	28	56.9 ± 16.5
Sexo	28	
Masculinos	13	46.4
Femeninos	15	53.6

Fuente: Hoja de recolección de datos



Foco séptico

Enseguida, se evaluó el foco séptico de los pacientes encontrando que el origen fue gástrico 7 pacientes en porcentaje del 25%, urinario 7 pacientes en 25%, neurológico en 1 paciente con 3.6% y tejido blanco en 17 pacientes con valor del 60.7% [Figura 1].

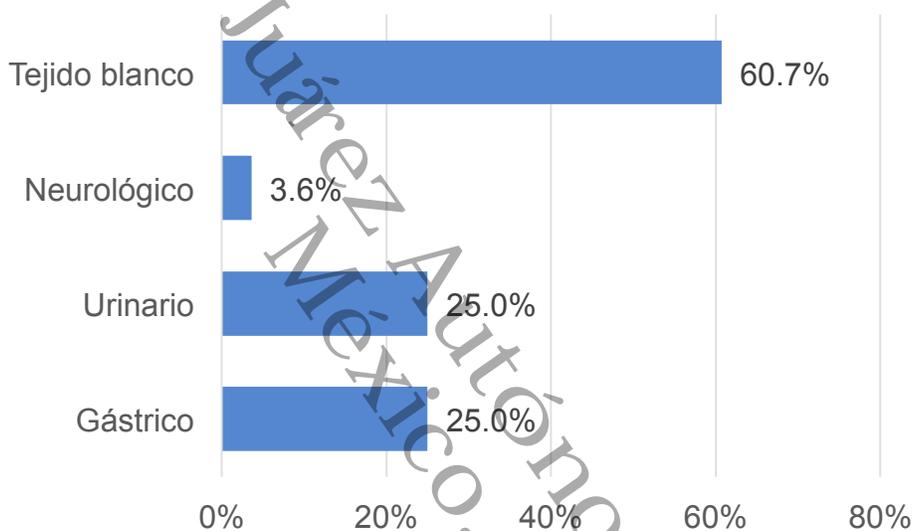


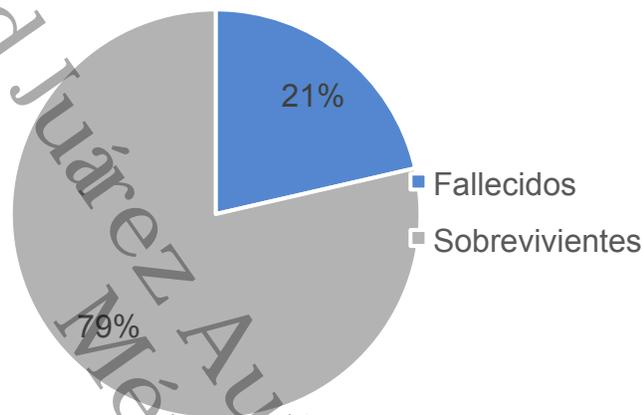
Figura 1. Foco séptico de los pacientes.

Fuente: Hoja de recolección de datos



Mortalidad en los pacientes con sepsis

Enseguida, se determinó la mortalidad entre los pacientes con sepsis incluidos, encontrando que el 21.4% 6 pacientes fallecieron y el 78.6% sobrevivieron [Figura 2].



Fuente : hoja de recolección de datos

Figura 2. Estado de los pacientes al egreso.

Comparación de parámetros clínicos y paraclínicos al ingreso y a las 12 horas en sobrevivientes y fallecidos

Al comparar los parámetros clínicos y paraclínicos al ingreso y a las 12 horas en sobrevivientes y fallecidos encontrando que, los pacientes fallecidos tuvieron significativamente mayores niveles de Delta de Co₂ al ingreso (6.9 ± 1.3 mmHg *versus* 3.1 ± 1.1 mmHg) y a las 12 horas (9.3 ± 3.6 mmHg *versus* 2.4 ± 1.0 mmHg). También, tuvieron una puntuación SOFA mayor al ingreso (4.7 ± 1.5 puntos *versus* 2.4 ± 0.6 puntos) y a las 12 horas (7.8 ± 3.2 puntos *versus* 2.0 ± 0.8 puntos). De manera similar, tuvieron significativamente mayores niveles de lactado al ingreso



(2.8 ± 2.3 mmol/L *versus* 1.1 ± 0.6 mmol/L) y a las 12 horas (2.9 ± 1.9 mmol/L *versus* 0.7 ± 0.3 mmol/L)[Tabla 2].

Tabla 2. Comparación de parámetros clínicos y paraclínicos al ingreso y a las 12 horas en sobrevivientes y fallecidos (n=28)

Característica	Fallecidos (n=6)	Sobrevivientes (n=22)	Valor de p*
Delta de CO2 ingreso	6.9±1.3	3.1±1.1	<0.001
Delta de CO2 12 horas	9.3±3.6	2.4±1.0	<0.001
Lactato ingreso	2.8±2.3	1.1±0.6	0.003
Lactato 12 horas	2.9±1.9	0.7±0.3	<0.001
SOFA ingreso	4.7±1.5	2.4±0.6	<0.001
SOFA 12 horas	7.8±3.2	2.0±0.8	<0.001

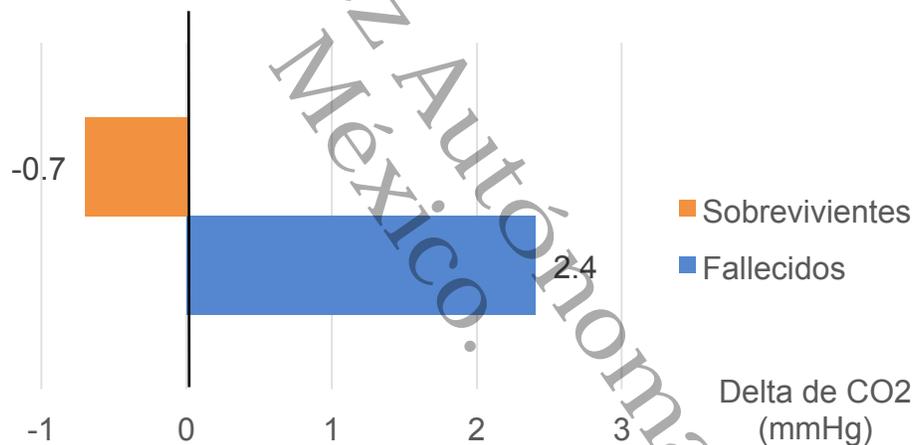
Fuente: Hoja de recolección de datos

*Prueba t de Student



Cambio en el Delta de CO₂ y lactato entre el ingreso y las 12 horas

Enseguida, se estimaron los cambios en el Delta de CO₂ y lactato entre el ingreso y las 12 horas, por separado entre pacientes sobrevivientes y fallecidos. Encontramos que, entre los fallecidos hubo un incremento medio en el delta de CO₂ de 2.4 ± 3.4 mmHg, pero en los sobrevivientes hubo una reducción media en el Delta de CO₂ de -0.7 ± 1.0 mmHg ($p=0.001$, t de Student). El lactato sérico aumentó en promedio 0.13 ± 0.7 mmol/L en los fallecidos y en los sobrevivientes disminuyó en promedio $0.4 \pm 0.4 \pm 0.4$ mmol/L ($p=0.016$, t de Student)[Figura 3].

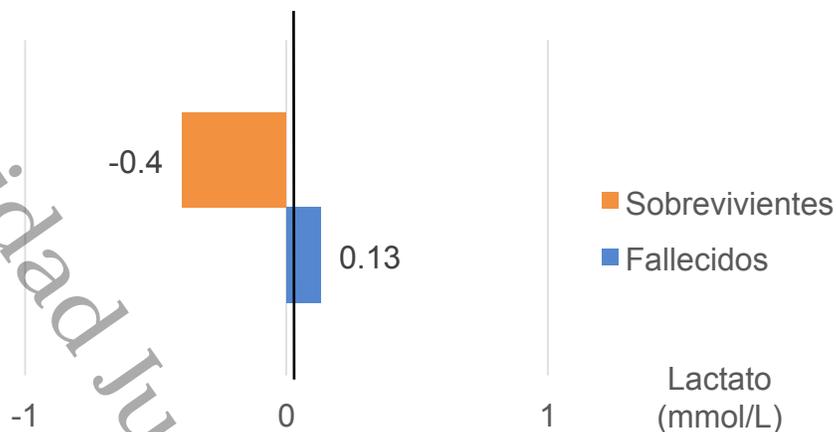


Fuente: Hoja de recolección de datos

Figura 3. Cambios en el Delta de CO₂ en fallecidos y sobrevivientes.

Capacidad del delta de CO₂ para predecir mortalidad

También, se estimó la capacidad del delta de CO₂ para predecir mortalidad mediante curvas ROC. El AUC para mortalidad del delta de CO₂ al ingreso fue de 0.977 y a las 12 horas de 1.000 ($p<0.001$, ambos) [Figura 5].



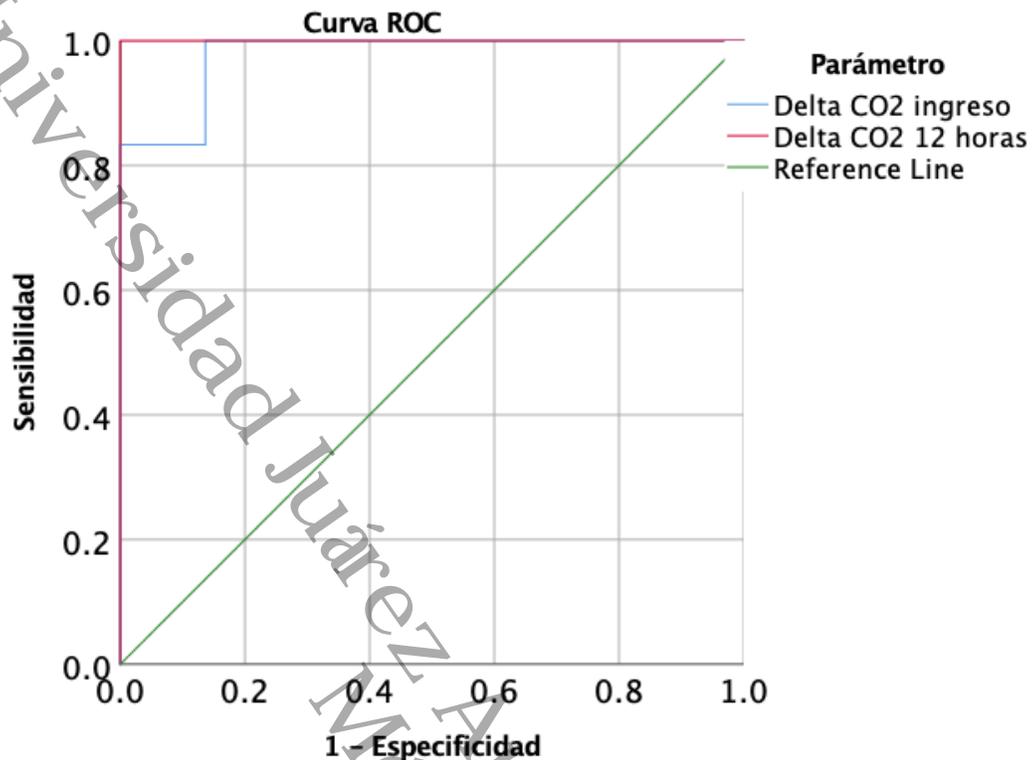
Fuente: Hoja de recolección de datos

Figura 4. Cambios en el lactato sérico en fallecidos y sobrevivientes.

Al buscar el punto de corte ideal, para la predicción, un punto de corte de 5.0 de delta de CO₂ al ingreso tuvo una sensibilidad de 83.3% y una especificidad de 95.5% para predecir mortalidad. Mientras que, a las 12 horas del ingreso la sensibilidad y la especificidad fue de 100% [Tabla 3].

Tabla 3. Sensibilidad y especificidad de un punto de corte de 5.0 de Delta de CO₂ para mortalidad (n=28)

	Sensibilidad	Especificidad
Delta de CO₂ ingreso	83.3	95.5
Delta de CO₂ 12 horas	100	100

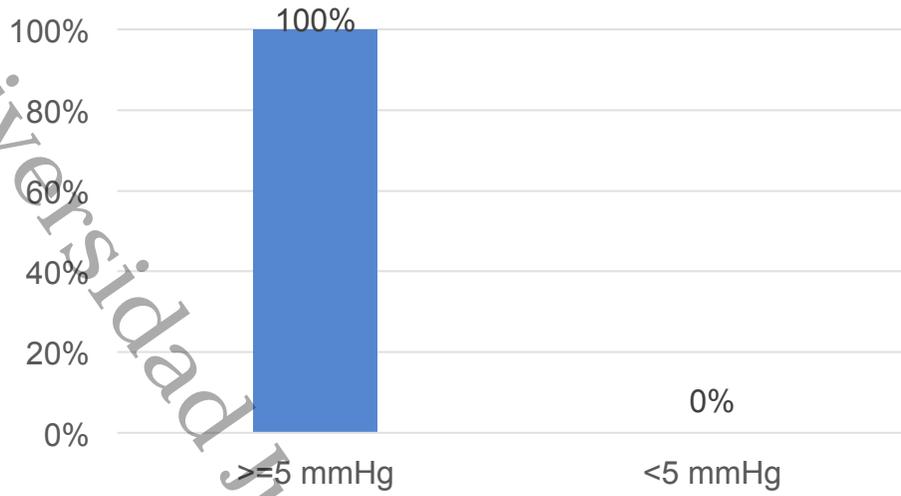


Fuente: Hoja de recolección de datos

Figura 5. Curvas ROC del Delta de CO₂ para predecir mortalidad en los pacientes con sepsis.

Mortalidad según valores de Delta de CO₂

La mortalidad en los pacientes con un Delta de CO₂ ≥ 5 mmHg fue de 100% y en los pacientes con un Delta de CO₂ < 5 mmHg fue de 0% y el OR para mortalidad en aquellos con un Delta de CO₂ ≥ 5 mmHg fue de OR=585.0 (IC95% 10.5-32454.6, $p=0.0019$, exacta de Fisher; Figura 6).



Fuente: Hoja de recolección de datos

Figura 6. Comparación de la mortalidad en los pacientes con Delta de CO₂ >=5 mmHg y menor a 5 mmHg.



9. DISCUSIÓN

La sepsis es una patología frecuente en México y el mundo cuya tasa de mortalidad alcanza hasta el 59% cuando evoluciona a choque séptico, que se asocia a una estancia hospitalaria prolongada a pesar de los avances significativos en el cuidado de pacientes críticamente enfermos y a la amplia gama de antibióticos disponibles (Angus, van der Poll, 2013).

Dada la importancia de conocer el pronóstico de los pacientes al ingreso al hospital y en las próximas 12 horas, es importante buscar marcadores que se asocien a mortalidad (Vincent, Beumier, 2013). Por ello, en el presente estudio evaluamos si la diferencia venosa – arterial de dióxido de carbono (Delta de CO₂) es un marcador pronóstico de morbi-mortalidad en la reanimación de pacientes con sepsis, del Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez”. Encontramos algunos hallazgos que a continuación se analizan.

Primero, se incluyó una proporción similar de pacientes masculinos y femeninos, y de menores y mayores de 60 años, por lo que los hallazgos podrían ser aplicables a todo paciente con sepsis dada la representatividad de ambos sexos y grupos de adultos jóvenes y adultos mayores. Además, aunque se ha descrito que existe una fuerte correlación entre la edad avanzada y la incidencia de shock séptico, con un fuerte aumento en el número de casos en pacientes mayores de 50 años, la sepsis y el shock séptico ocurren en todas las edades y no tiene predilección por algún sexo (Bouza, López, 2019). Esto coincide con nuestros hallazgos.

Segundo, los focos sépticos mas comunes en nuestros pacientes fueron el tejido blando, el urinario y el gastrointestinal. En este sentido, en comparación con el estudio mas grande realizado en nuestro país en pacientes con sepsis, nuestros hallazgos en cuanto a los focos sépticos mas frecuentes Carrillo y cols. reportaron



que el abdominal fue el mas frecuente (47%) de los casos, seguido del pulmonar (33%), mientras que el de tejidos blandos fue el tercero mas frecuente con 8% y el de vías urinarias fue el mas frecuente con 7%. En cambio, en nuestro estudio los tejidos blandos fueron el foco séptico mas frecuente con 60.7%, seguido del gastrointestinal y urinario con solo el 25% cada uno, mientras que no tuvimos pacientes cuyo foco séptico fuese el pulmonar. Por lo que el foco séptico de nuestros pacientes fue distinto al encontrado en otros hospitales mexicanos (Carrilo, Carrilo, Carrillo, 2009).

En tercer lugar, la mortalidad entre nuestros pacientes con sepsis fue de 21.4%, una mortalidad que se encuentra entre las reportadas en la literatura en pacientes con sepsis, aunque entre las mas bajas, ya que algunos estudios han reportado mortalidades en sepsis de hasta 70%. De acuerdo con un reporte nacional en Estados Unidos, la mortalidad por sepsis es de 25%, y en presencia de choque séptico asciende a 50% (Florian, 2014). Mientras que, en México de los 41,000 casos que cada año ingresan a la cuidados intensivos por sepsis, el 30.4% fallecen (Carrilo, Carrilo, Carrillo, 2009). Por lo que, la mortalidad entre nuestros pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez con sepsis, se encuentra cercana a las cifras mas bajas esperadas de acuerdo con reportes de la literatura nacionales e internacionales (Carrilo et al., 2009; Florian et al., 2014).

En cuarto lugar, los niveles séricos de Delta de CO₂, lactato y la puntuación SOFA fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron que en los pacientes que sobrevivieron.

Esto es esperado dado que la escala SOFA además de ser útil para identificar a pacientes con alta probabilidad de sepsis cuando la puntuación es igual o mayor a 6, es un buen predictor de mortalidad (Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S,



Mendonca A, 1996) (Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. et al., 2001). Por su parte, el lactato sérico en presencia de hipoxia tisular se produce en exceso por el aumento de la glucólisis anaeróbica y dado que su aclaramiento ocurre principalmente en hígado (60%) y riñón (30%) principalmente, cuando existe disfunción de estos órganos se acumula en mayor cantidad, indicando la gravedad del cuadro clínico (Lee S, An W, 2016). En el choque séptico con disfunción hepática y lesión renal aguda, los niveles de lactato se elevan por una disminución en su aclaramiento. De esta manera, se ha postulado como un factor pronóstico importante (Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. 2015). Algunos estudios han evaluado la asociación de lactato con mortalidad. Levy y cols. reportaron una tasa de mortalidad en pacientes con hipotensión y lactato ≥ 4 mmol/l de 46.1%, en pacientes sépticos con hipotensión del 36,7% y en pacientes sépticos con lactato ≥ 4 mmol/l del 30% (Levy M, Dellinger R, Townsend S, Linde W, Marshall J, Bion J, 2010). Lee y cols. demostraron una mortalidad a 24 horas de 10% en pacientes con lactato inicial < 4 mmol/L, de 35% con lactato entre 4-8 mmol/L y de 52.8% con un lactato > 8 mmol/L (Lee S, An W, 2014; Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. 2015). Mientras que, el Delta de CO₂, se ha postulado como un factor pronóstico en sepsis y sus valores se han reportado mayores en los fallecidos que en los sobrevivientes, por lo que nuestros hallazgos coinciden con lo reportado en la literatura (Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevin D. (2016); Bakker et al., 1992).

En quinto lugar, al evaluar el desempeño del delta de CO₂ como predictor de mortalidad en sepsis, encontramos que su desempeño fue muy bueno al ingreso con una AUC de 0.977 y perfecto a las 12 horas posteriores al ingreso (AUC=1.00).



Además, la sensibilidad para un punto de corte de 5.0 del Delta de CO₂ en los pacientes fue de 83.3% al ingreso y de 100% a las 12 horas, y la especificidad de 95.5% y 100%, respectivamente. Esto similar con lo reportado por Hernández Luna y cols. quienes encontraron que un ΔCO_2 mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con choque séptico y que un ΔCO_2 mayor de 6 mmHg, que posterior a reanimación no mejora predice mal pronóstico en el paciente séptico (Hernández A, López H, Etulain J, Olvera C, Aguirre J, Franco J. 2011). De manera similar, Oceloti Pérez y cols. evaluaron si un $\Delta\text{CO}_2 \geq 6$ mmHg aumentaba el riesgo de mortalidad a corto plazo en pacientes con choque séptico. Encontraron que la mortalidad en pacientes con un $\Delta\text{CO}_2 \geq 6$ mmHg fue de 52% y en pacientes con un $\Delta\text{CO}_2 < 6$ mmHg fue de 0% (Ocelotl R, Valle J, Balcazar D, Cortes J, Herrera B, Mendoza M., 2016). También, Ospina-Tascón encontraron que un valor de $\Delta\text{CO}_2 \geq 6$ mmHg después de las primeras 6 horas de tratamiento fue un predictor de mortalidad a pesar de que el paciente parezca adecuadamente reanimado (Ospina, Tascón, 2013). No obstante, encontramos que un punto de corte de 5 tuvo un mejor desempeño que uno de 6 mmHg de delta de CO₂.

Aunque, este estudio tiene algunas debilidades relacionadas con el pequeño tamaño de muestra, por ser el estudio unicéntrico, y porque no dimos seguimiento a los pacientes hasta 28 días sino solo determinamos la mortalidad intrahospitalaria, sin embargo, contribuyen con evidencia acerca de la utilidad del Delta de CO₂ como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis.



10. CONCLUSIONES

Se analizo el beneficio de la diferencia venosa – arterial de dióxido de carbono o Delta de CO₂ como un predictor significativo para mortalidad en los pacientes con sepsis, en el servicio de urgencias del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez; obteniendo un valor de 5 o mayor al ingreso tuvo una elevada sensibilidad y especificidad, y a las 12 horas de 100% en pacientes con datos de sepsis; Se observo que el Delta de Co₂ con elevación progresiva aumenta el riesgo de muerte de acuerdo a los resultados obtenidos de los pacientes estudiados. De acuerdo a los datos obtenidos se identifico que los pacientes sépticos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, el mayor porcentaje de foco séptico en nuestro medio se encontraba en tejido blando, seguido por el gastrointestinal y urinario consecutivamente, en porcentaje del 60.7% en tejidos blando y urinario solo el 25%. Se compararon tres parámetros de hipoperfusión tisular: Lactato, escala SOFA y Delta de CO₂, este ultimo fue predictor de mas certeza de mortalidad a corto plazo si permanece elevado >5 mmhg a pesar del manejo durante las primeras 12 horas; Aunque se pudo notar que los niveles séricos de Delta de CO₂, lactato y la puntuación SOFA fueron significativamente mayores en los pacientes que fallecieron que en los pacientes que sobrevivieron.



11. RECOMENDACIONES

El impacto de los resultados obtenidos en la labor cotidiana del servicio de urgencias, consiste en la importancia del abordaje integral e inmediato para la prevención de estados patológicos de hipoperfusión tisular, es decir considerar otras variables visibles en monitoreo; Determinar el Delta de Co_2 es una opción factible en pacientes con sepsis, para toma de decisiones rápidas y con margen de seguridad que pueda mejorar el pronóstico del paciente; por lo que recomendamos el uso del Delta de CO_2 como un marcador pronóstico en pacientes con sepsis. En los pacientes con un Delta de CO_2 de 5 o más al ingreso y su revaloración a las 12 horas, se recomienda un manejo en tratamiento más agresivo para disminuir la mortalidad en el paciente con sepsis. El éxito en identificar las causas más frecuentes de foco séptico en nuestro medio, nos da una panorámica más amplia del cómo actuar más prontamente en el mejoramiento y tratamiento oportuno de nuestro paciente, para evitar llegar a desenlaces fatales, y así mismo poner más énfasis en la promoción a la salud y enseñanza a los pacientes. El éxito de determinar prontamente el proceso insuficiente de aporte de nutriente y oxígeno para el requerimiento metabólico de cada tejido, los biomarcadores son de gran ayuda, el uso del Delta de CO_2 en estos procesos nos da una nueva forma de evaluar la perfusión tisular en paciente con sepsis grave ya que es un parámetro que puede reconocer al paciente que no ha sido reanimado adecuadamente por lo que es una herramienta adecuada para su uso, con apoyo del lactato que demuestra la presencia de hipoxia tisular que se produce en exceso cuando existe disfunción de órganos, y con la escala SOFA que de acuerdo al sistema de puntaje usado de forma rutinaria es eficaz para rastrear falla orgánica en pacientes graves y de acuerdo a este estudio se encuentra que es un alto predictor de mortalidad, por lo que el uso adecuado, es conveniente para el manejo de los pacientes con sepsis graves.



12. BIBLIOGRAFÍA

1. Angus DC, van der Poll T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.*;369(9):840–51.
2. Arsanios D, Barragan A, Garzon D, Cuervo F, Pinzon J, Ramos E, Muñoz C. (2017).“Actualización en sepsis y choque séptico: Nueva definiciones y evaluación clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 119: 26.
3. Bouza C, López T (2019). Epidemiology and Trends of Sepsis in Young Adults Aged 20-44 Years: A Nationwide Population-Based Study. *J Clin Med.*;9(1):77.
4. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D (2016). Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med;* 5(1): 47-56
5. Martin G, Mannino D, Moss M (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* ;34(1):15–21.
6. Montero E, Rosales G, Kim K, Jaime L. (2015). Sepsis de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia: *Epidemiología de la Sepsis. Acad Nac Med.:* 5-25.
7. Bakker J, Vincent J, Gris P, et al (1992). Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992;101:509–15.
8. Carrillo R, Carrillo J, Carrillo L. (2009). Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj;*77:301–8.
9. Castro R, Kattan E, Ferri G, Pairumani R, Valenzuela E, Alegria L, Et All. (2020). Effects of capillary refill time-vs. Lactate-targeted



- fluid resuscitation on regional microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Intensive care*. 10: 150.
10. Conway A, Wilson J, Shankar M. (2018). Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin*. 34: 29-42.
 11. Diazgale J, Rodriguez J, Sprockel J. (2017). La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática. *Medicina Intensiva*; 41(7): 401-410.
 12. Duane J. (2009). Sepsis and septic Shock: A history. *Crit care clin*. 25. 83-101.
 13. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. (2020). Sepsis and Septic Shock: Guideline-based management; *Cleveland clin journal medicine*. 87(1): 53-64.
 14. Espinosa I, Rosales A, Kim M, Rodrigo A. (2015). Documento de postura: Sepsis, de las bases moleculares a la campaña para incrementar la supervivencia. *Academia Nacional de Medicina*.
 15. Ferreira F, Bota D, Bross A, Mélot C, Vincent J. (2001). Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*.;286(14):1754-8.
 16. Fuentes A, Monares E, Ochoa X, Franco J. (2018). Utilidad de la diferencia Venarterial de CO₂ en la reanimación del paciente crítico. *An Med (Mex)*; 63(4): 255-260.
 17. Gorordo L. (2017). Enemigo Oculto entre líneas. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*; 55(4): 423.
 18. Gotts J, Matthay M. (2016) Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*; 353: 1585.
 19. Hernández A, López H, Etulain J, Olvera C, Aguirre J, Franco J. (2011) Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular



- como predictor de mortalidad en choque séptico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2011;25(2):66-70.
20. Hotchkis R, Moldawer L, Opal S, Reinhart K, Turnbull I, Vincent J. (2016). Sepsis and Septic shock. Nature Reviews: Disease Primers; 2:
21. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. (2018). Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implication for treatment. Crit care clin 34: 81-86.
22. Lee S, An W. (2016). New clinical criteria for septic shock: serum lactate level as new emerging vital sign. J Thorac Dis.; 8(7):1388-90.
23. Lee S, Kim S, Kim E, Jeong H, Son Y, An W. (2015). Lactate Clearance and Vasopressor Seem to Be Predictors for Mortality in Severe Sepsis Patients with Lactic Acidosis Supplementing Sodium Bicarbonate: A Retrospective Analysis. Plos One.; 10(12):e0145181
24. Lelubre C, Vincent J. (2018). Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. Nature Reviews Nephrology; 14: 417-427.
25. Levy M, Dellinger R, Townsend S, Linde W, Marshall J, Bion J. (2010). Surviving Sepsis Campaign. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med.38(2):367-74.
26. Loflin R, winters M. (2018). Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. Emerg Med Clin N Am; 35: 59-74.
27. Marshall J..(2018). Sepsis Definitions, A Work in progress. Crit Care Clin. 34: 1-4.
28. Mervyn S. (2016). The Third International Consensus definitions for sepsis and septic Shock (Sepsis-3), JAMA. 315(8):801-810.
29. Monares Z, Rodríguez G, Valles G, Galindo M, Corrales B,



- Suárez C.(2016) Validación de la “escala evaluación de fallo oránico secuencial” (SOFA) con modificación del component cardiovascular en la Unida de Terapia Intensiva del Hospital San Ángel Inn Universidad. Med Crit. 30(5): 319-323.
30. Miranda M, Balarini M, Cixeta D, Bouskela E. (2016)) Microcirculatory dysfunction in sepsis: Pathophysiology, clinical monitoring and potential therapies. Am J Physiol Heart Cic Physiol; 311: 24-35.
31. Napolitano L. (2018). Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surgical Infections; 19(2): 117-125
32. Ocelotl R, Valle J, Balcazar D, Cortes J, Herrera B, Mendoza M. (2016). Delta de CO₂ como factor de riesgo de muerte en choque séptico Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int; 30 (1):30-42.
33. Ospina G, Bautista D, Umaña M, Tafur J, Gutiérrez A, et al. (2013). Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. Critical Care ;17(6):R294.
34. Perez b, Mendoza t, Alvarez C, Orozco R. (2019). Delta de CO₂ arterio-Venoso como marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía neurológica. Anestesia en Mexico; 31(2): 15-25.
35. Pérez O, Guerrero M, Morgado L, López J, Zamarron E, Soriano R, Et All. (2019). Monitoreo hemodinámico clínico: Regresando a las bases. DOI: 10.13140/RG.2.2.24408.65287
36. Poll R, Gomez H, Kellum J. (2018). Mechanism of Organ Dysfunction in sepsis. Crit Care Clin; 34: 63-80.
37. Prescott H, Kelly. (2018). Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. Crit Care Clin; 34: 175-188.
38. Russel J, Rush B, Boyd J. (2018). Phatophysiology of septic Shock. Crit Care Clin; 34: 43-61.



39. Sánchez J, Peniche K, Rivera G, Martínez E, Carpio L , Pérez O, Et All. (2021). Monitoreo Hemodinámico con dos gasometrías: “Una Herramienta que no pasa de moda”. Colombian Journal of Anesthesiology; 49 (1): 928.
40. Shankar M, Singer M. (2018). Caring for Sepsis Patients: An Update. Crit Care Clin. 34: xiii-xv.
41. Singer M. (2018). Personalizing Sepsis Care. Crit Care Clin; 34: 153-160.
42. Spiegel R, Farkas J, Rola P, Kenry J, Olusanya S, Marik P, Weingar S.(2018). The 2018 Surviving sepsis Campaign Treatment Bundle: when Guidelines Outpace the Evidence Supporting Their Use. Annals of Emergency Medicine. Ann Emerg Med; 73(4): 356-358.
43. Téllez J. (2017). Valor del lactato sérico como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis. Rev Virtual Soc. Parag Med Int; 4(2): 11-18.
44. Tillmann B, Wunsch H, (2018). Epidemiology and Outcomes. Crit Care Clin; 34: 15-27.
45. Van del Poll T, Van de Veerdonk F, Scicluna B, Netea M. (2017). The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. Nature Reviews: Immunology.; 17 : 407-420.
46. Van Engelen T, Josst W, Scicluna B, Van der Poll T. (2018). Biomarkers in Sepsis. Crit care Clin 34: 139-152
47. Venet F, Rimmelé T, Monneret G. (2018). Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. Crit Care Clin. 34: 97-106.
48. Vincent J-L, Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(3):265–75.
49. Vincent J, Grimaldi D. (2018). Novel Intervension, Whast New And the Future.. Crit Care Clin; 34: 161-173.



-
50. Vincent J, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A .(1996).
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. ;22(7):707-10.
51. Wischmeyer P. (2018). Nutrition therapy in Sepsis. Crit Care Clin;
34: 107-125.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.
México.



13. ANEXOS

No	Nombre	Edad	SEXO a) Masculino b) Femenino	FI	EXP	CAUSAS DE SEPSIS a) Gástrico b) Respiratorio c) Urinario d) Neurológico e) Tejido blando f) Misceláneos (traumatológicos /quirúrgicos)	INGRESO						12 horas	
							Delta Co2	SOFA	LACTATO	Delta Co2	SOFA	LACTATO	ESTADO DE EGRESO a) Defuncion b) Mejoria	SUPERVIVENCIA A 28 DIAS a) Muerto b) Vivo
1	HCH	50	b	20.01.2021	633014	e	3	2	1.3	2	1	0.7	b	b
2	AIH	51	a	23.01.2021	633083	e	3	2	2	1	0	0.3	b	b
3	GPT	53	b	25.01.2021	633130	c	2.6	3	1.4	2	1	0.6	b	b
4	NFS	65	b	19.01.2021	630164	a	7.7	7	2.1	16.2	9	1.8	a	a
5	JML	62	a	24.01.2021	633318	e	3.5	2	1.3	3.9	2	0.9	b	b
6	EGG	57	a	12.01.2021	632700	a	4.9	4	3	3.9	3	1.8	b	b
7	JCDG	46	a	11.01.2021	590238	e	2.6	2	1.6	1.1	1	0.9	b	b
8	MHG	55	b	04.01.2021	632506	e/c	3.5	2	0.9	2.1	1	0.7	b	b
9	HAIM	44	a	11.01.2021	632762	e	2.7	2	1.3	2.2	2	0.8	b	b
10	GH	84	b	22.01.2021	632270	e	7.9	3	1.8	9.5	5	3	a	a
11	FILH	20	a	23.12.2021	632289	c	4.5	4	0.8	3.7	3	1	b	b
12	ESG	30	b	31.12.2021	632489	c	7.8	3	0.7	6	3	1	a	a
13	AMA	60	a	24.12.2021	576429	c	7.1	5	2	8.4	9	2.3	a	a
14	MHG	54	a	24.12.2021	632323	a	2.5	2	0.6	1.5	2	0.3	b	b
15	LCF	61	a	05.01.2021	632632	e	2.2	2	0.8	4	2	0.5	b	b
16	OFR	55	a	02.01.2021	632533	a	6.4	5	3	8.9	12	3.1	a	a
17	PGA	57	b	24.12.2021	632311	a	2.3	2	1.8	1.8	2	1	b	b
18	BMM	53	b	20.12.2021	632181	a	3.8	2	0.8	2.6	2	0.5	b	b
19	JSG	64	a	20.12.2021	632191	e	1.3	3	0.6	1.1	3	0.1	b	b
20	MPAJ	50	b	22.12.2020	622272	e	4.6	5	7.3	7.1	9	6.5	a	a
21	QTR	77	b	26.12.2021	631381	e	4.8	3	0.9	3.1	3	0.7	b	b
22	MCGH	52	b	05.01.2021	629439	c	3.6	2	0.8	1.1	2	0.5	b	b
23	FSA	36	a	07.01.2021	629247	e	2.6	2	0.9	1.5	2	0.8	b	b
24	RAS	69	b	08.01.2021	632716	e	1	2	1	2.1	2	0.7	b	b
25	TJS	56	a	11.01.2021	632605	e	3	2	0.5	2.6	2	0.3	b	b
26	GRG	47	b	11.01.2021	632676	e	3	2	0.3	3.2	3	0.4	b	b
27	APA	83	B	22.01.2021	633064	e	3.7	2	1	3.6	2	0.6	b	b
28	TLP	103	b	22.01.2021	633027	a/d	5.3	3	0.9	3.4	3	0.8	B	B
29	LTC	53	a	22.01.2021	586730	6	3	2	1.3	2.4	2	1	b	b
30	APR	55	b	03.01.2021	634490	6	4	2	1.6	3.3	2	1	b	b

Anexo 1 .- Hoja de recolección de datos