

# Clasificación clínica de la perfusión tisular en pacientes con choque séptico basada en la saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ( $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ )<sup>II</sup>

Gerardo Rivera Solís,\* Jesús Salvador Sánchez Díaz,\* Enrique Antonio Martínez Rodríguez,† Rosalba Carolina García Méndez,\* Juan Marcelo Huanca Pacaje,\* María Verónica Calyeca Sánchez\*

## RESUMEN

**Introducción:** El choque séptico es la principal causa de choque en la unidad de cuidados intensivos (62% de todos los casos), su mortalidad es alrededor de 40 a 50%; el reconocimiento temprano de la hipoperfusión tisular es vital para su manejo.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de choque séptico según las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2012 ingresados en la unidad de cuidados intensivos en el periodo que comprende de junio de 2015 a junio de 2016.

**Resultados:** El análisis multivariado de supervivencia a las 24 horas mostró que la SvcO<sub>2</sub> > 70% tuvo un OR 0.23 (IC95% 0.047-1.15) p = 0.075 y la  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$  tuvo un OR 5.49 (IC95% 1.07-28.09) p = 0.04. El grupo 4 (SvcO<sub>2</sub> < 70% y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ ), que incluyó a siete pacientes, fue el de peor pronóstico, con 43% de mortalidad (n = 6).

**Discusión:** Diferentes estudios han demostrado que es pobre la correlación entre la macro- y la microcirculación, que las alteraciones microcirculatorias están presentes antes del descenso de la presión arterial, del gasto cardíaco, y que la densidad de vasos perfundidos es independiente de estos parámetros.

**Conclusión:** Los pacientes con choque séptico que tienen SvcO<sub>2</sub> < 70% y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$  medidos a las 24 horas de ingreso presentan mayor mortalidad a 30 días.

**Palabras clave:** Unidad de cuidados intensivos, choque séptico, hipoperfusión, mortalidad.

## SUMMARY

**Introduction:** Septic shock is the leading cause of shock in the intensive care unit (62% of all cases), mortality is about 40 to 50%; early recognition of tissue hypoperfusion is vital for management.

**Material and methods:** A prospective, longitudinal, descriptive and analytical cohort study, which included patients diagnosed with septic shock according to the guidelines of the Surviving Sepsis Campaign in 2012 admitted to the intensive care unit during the period comprising from June 2015 to June 2016.

**Results:** Multivariate analysis of survival at 24 hours showed that SvcO<sub>2</sub> > 70%, OR 0.23 (CI95% 0.047-1.15) p=0.07 and  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ , OR 5.49 (CI95% 1.07-28.09) p = 0.04. The Group 4 (SvcO<sub>2</sub> < 70% and  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ ), which included seven patients, was associated with poor prognosis and 43% mortality (n = 6).

**Discussion:** Different studies have shown poor correlation between macro- and microcirculation, that microcirculatory alterations are present before the drop in blood pressure, cardiac output, and that perfused vessel density is independent of these parameters.

**Conclusion:** Patients with septic shock with SvcO<sub>2</sub> < 70% and  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$  measured at 24 hours of admission have increased 30-day mortality.

**Key words:** Intensive care unit, septic shock, hypoperfusion, mortality.

## RESUMO

**Introdução:** O choque séptico é a principal causa de choque na unidade de terapia intensiva (62% de todos os casos), a mortalidade é de cerca de 40 a 50% e o reconhecimento precoce de hipoperfusão tecidual é vital para o tratamento.

**Material e métodos:** Estudo prospectivo, longitudinal, descritivo e de coorte analítico. Os pacientes com diagnóstico de choque séptico, de acordo com as

guias da campanha Sobrevivendo a Sepsis do ano 2012, internados na unidade de terapia intensiva, no período compreendido entre junho de 2015 a junho de 2016.

**Resultados:** A análise de sobrevivência multivariada de 24 horas mostrou que a SvcO<sub>2</sub> > 70% obteve um OR 0.23 (IC95% 0.047-1.15) p = 0.075 e a  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$  obteve um OR 5.49 (IC95% 1.07-28.09) p = 0.04. O Grupo 4 (SvcO<sub>2</sub> < 70% y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ ) que incluiu 7 pacientes, foi o pior prognóstico com 43% de mortalidade (n = 6).

**Discussão:** Vários estudos demonstraram uma correlação deficiente entre a macro e microcirculação, que as alterações microcirculatórias estão presentes antes da queda da pressão arterial, do déficit cardíaco e que a densidade dos vasos perfundidos é independente destes parâmetros.

**Conclusão:** Os pacientes com choque séptico que apresentaram SvcO<sub>2</sub> < 70% e  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$  medido as 24 horas da admissão, apresentaram um aumento da mortalidade em 30 dias.

**Palavras-chave:** Unidade de terapia intensiva, choque séptico, hipoperfusão, mortalidade.

## INTRODUCCIÓN

El choque séptico es la principal causa de choque en la unidad de cuidados intensivos (62% de todos los casos), su mortalidad es alrededor de 40 a 50%. El reconocimiento temprano de la hipoperfusión tisular es vital para su abordaje.<sup>1,2</sup> Las guías actuales para el manejo del choque séptico recomiendan el uso de marcadores de metabolismo global e hipoxia tisular como objetivos de reanimación.<sup>3</sup> La hipoperfusión tisular resulta no sólo de la disminución de la presión de perfusión atribuida a la hipotensión, sino también de la distribución anormal del flujo sanguíneo en la microcirculación; por lo tanto, la adecuada reanimación requiere atención de la perfusión global y regional. Las anomalías de la microcirculación son la alteración principal en el choque séptico y representan un objetivo terapéutico prometedor.<sup>4</sup>

Mantener una adecuada disponibilidad y consumo de oxígeno a nivel tisular es la piedra angular en el tratamiento de los pacientes críticamente enfermos. Esto se logra en tres niveles principalmente: global, regional y la microcirculación.<sup>5</sup> La óptima macrocirculación es indispensable para una correcta perfusión microcirculatoria; sin embargo, la adecuada hemodinamia global no significa que exista perfusión regional óptima, situación observada en individuos críticamente enfermos. Por lo tanto, todas nuestras intervenciones deben estar destinadas a mejorar la perfusión microvascular.<sup>6</sup> Al evaluar la microcirculación (densidad de la función capilar, perfusión capilar y heterogeneidad de la perfusión) podemos incluir transporte, intercambio, permeabilidad; idealmente, se debe realizar de manera directa usando

<sup>II</sup> Ganador del Premio Académico «Mario Shapiro».

\* Hospital de Especialidades Núm. 14, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Veracruz, Veracruz, México

† Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Campus Veracruz.

Recepción: 01/09/2016. Aceptación: 16/10/2016

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/medicinacritica>

técnicas de imagen o evaluándola en términos de calidad de la perfusión (oxigenación).<sup>7</sup>

La mala perfusión tisular conlleva a disoxia celular — caracterizada por un aumento del metabolismo anaerobio—, acúmulo de lactato, iones de hidrógeno y fosfatos inorgánicos en la célula. No reconocer la hipoperfusión tisular contribuye a la falla orgánica múltiple y, evidentemente, a la muerte de los enfermos.<sup>8</sup> Existen diferentes métodos disponibles para detectar hipoperfusión tisular que pueden guiar la reanimación hemodinámica, desde la clínica del sujeto con hipotensión, piel moteada, acrocianosis, llenado capilar lento o disminución de la temperatura; marcadores de hipoxia tisular global y regional como son lactato, saturación venosa central o mixta de oxígeno ( $SvcO_2$  y  $SvO_2$ ), diferencia venoarterial de dióxido de carbono ( $\Delta P(v-a)CO_2$ ), diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre contenido arteriovenoso de oxígeno ( $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) hasta tonometría gástrica, capnometría sublingual, espectroscopia (NIRS), videomicroscopía: *orthogonal polarization spectral* (OPS) y *sidestream dark field imaging* (SDF). La reanimación hemodinámica con la optimización de parámetros macrocirculatorios y, en especial, microcirculatorios resulta atractiva y ha demostrado su valor pronóstico.<sup>9</sup> Es un reto hasta el día de hoy determinar los criterios más adecuados para la reanimación óptima en el paciente con choque séptico a fin de evitar complicaciones de la misma. Incluir parámetros que valoren la adecuada perfusión en la microcirculación durante la reanimación debe ser nuestro objetivo.

**Objetivo general.** Utilizar la saturación venosa central de oxígeno ( $SvcO_2$ ) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ( $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) para clasificar la perfusión tisular en individuos con choque séptico.

**Objetivos específicos.** Utilizar la saturación venosa central de oxígeno ( $SvcO_2$ ) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ( $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) para predecir mortalidad en personas con choque séptico.

**Hipótesis.** La saturación venosa central de oxígeno ( $SvcO_2$ ) y la diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno ( $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ ) medidos a las 24 horas de ingreso son útiles como pronósticos de mortalidad en sujetos con choque séptico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico, que incluyó pacientes con diagnóstico de choque séptico según las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2012 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de junio de 2015 a junio de 2016.

El estudio fue autorizado por el Comité Institucional del Hospital. No se realizó consentimiento informado debido a que se trató de un estudio de riesgo mínimo.

**Criterios de inclusión:** Personas que hubieren ingresado a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque séptico según las guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis del año 2012. Enfermos con gasometría arterial y venosa a las 24 horas de su ingreso. Pacientes con catéter venoso central (posición correcta corroborada por radiografía de tórax). Individuos mayores de 18 años.

**Criterios de exclusión:** Sujetos con limitación del esfuerzo terapéutico. Personas con disfunción del catéter venoso central.

**Criterios de eliminación:** Enfermos que murieran antes de las 24 horas de su ingreso. Pacientes con expedientes y datos incompletos para su análisis.

**Metodología.** A las 24 horas posteriores al ingreso se obtuvieron gasometrías arterial y venosa a un mismo tiempo procesadas en equipo GEM Premier 3000; se tomaron en ese momento muestras de sangre para medir las variables necesarias para el estudio, se realizó el registro de las mismas. Se anotaron variables hemodinámicas: presión arterial sistólica, diastólica, media, frecuencia cardíaca, índice de choque; se calculó la dosis de norepinefrina, dobutamina y levosimendán. Se obtuvo el balance de líquidos. Fue considerado sobreviviente el individuo al ser dado de alta de la unidad de cuidados intensivos o al llegar al día 30 de estancia. Se calculó la  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2)$  utilizando las siguientes fórmulas:

- $CaO_2 = (1.34 \times SaO_2 \times Hb) + (0.003 \times PaO_2)$
- $CvO_2 = (1.34 \times SvO_2 \times Hb) + (0.003 \times PvO_2)$
- $C(a-v)O_2 = CaO_2 - CvO_2$
- $\Delta P(v-a)CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$
- $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 = (PvCO_2 - PaCO_2)/(CaO_2 - CvO_2)$

La distribución de los sujetos se realizó en cuatro grupos 24 horas tras su ingreso según la  $SvcO_2$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2)$ . *Grupo 1:*  $SvcO_2 > 70\%$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2) < 1.4$ . *Grupo 2:*  $SvcO_2 > 70\%$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2) > 1.4$ . *Grupo 3:*  $SvcO_2 < 70\%$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2) < 1.4$ . *Grupo 4:*  $SvcO_2 < 70\%$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2) > 1.4$ .

**Análisis estadístico:** Los datos obtenidos se presentan como medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cuantitativas se analizaron con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher en caso de frecuencias esperadas < de 5. Para la comparación de variables cualitativas, se utilizó prueba de t de Student en caso de distribución normal y U de Mann-Whitney en caso contrario. Se realizó análisis bivariado inicial y se co-

rió posteriormente el análisis multivariado de regresión logística una vez corroborado un adecuado ajuste del modelo. Se reportó razón de momios, OR e IC de 95% asociado a la presentación de mortalidad. Se consideró un valor significativo de  $p < 0.05$ . Se realizó análisis de supervivencia a 30 días para cada grupo de evaluación, incluyendo gráfico de Kaplan-Meier.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (junio 2015 a junio 2016), un total de 40 individuos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con choque séptico; 37 fueron incluidos en el estudio. Los tres sujetos eliminados fallecieron antes de 24 horas de estancia. En las características basales de la población, el promedio de edad fue  $53 \pm 16$  años; 54% fueron hombres y 46% fueron mujeres, la media del SAPS II fue de 63 puntos. El foco infeccioso que originó el choque séptico con mayor frecuencia fue el abdominal, con 38%. Los días de ventilación mecánica fueron cuatro (3-6), la mediana de estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de cinco días (3-8). Se utilizó terapia de reemplazo renal en 13.5% de las personas; la mortalidad global de la población de estudio fue de 38% (Cuadro I).

La figura 1 muestra el diagrama de flujo donde se estratifican los pacientes acorde a la  $\text{SvcO}_2$  y la  $(\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2)$  24 horas posteriores a su ingreso. El grupo 1 incluyó 11 individuos, con 14% de la mortalidad ( $n = 2$ ); el grupo 2 tuvo 14 sujetos, con 36% de la mortalidad ( $n = 5$ ); el grupo 3 comprendió a cinco personas, con 7% de la mortalidad ( $n = 1$ ), y el grupo 4 abarcó siete enfermos, con 43 % de la mortalidad ( $n = 6$ ).

En el análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre sobrevivientes y no sobrevivientes en las variables edad, género, SAPS II, índice de choque, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, frecuencia cardiaca, balance de

líquidos, sitio de infección, BNP, procalcitonina, norepinefrina y levosimendán. La diferencia estadísticamente significativa se observó entre el grupo de sobrevivientes y no sobrevivientes en las variables  $\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2$  4 (3-5) versus 6.5 (4-9)  $p = 0.025$ , lactato  $> 2$  (43%) versus (93%)  $p = 0.003$ ,  $\text{SvcO}_2 < 70\%$  (21.7%) versus (50%)  $p = 0.005$  y  $(\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2) > 1.4$  (43%) versus (79%)  $p = 0.04$ , respectivamente (Cuadro II).

El análisis multivariado de supervivencia a las 24 horas de las variables que tuvieron relevancia estadística en el análisis bivariado mostró a dos variables incluidas en el modelo final,  $\text{SvcO}_2$  —la cual fue analizada como variable dicotómica estableciendo que un valor  $> 70\%$  se asoció con un OR 0.23 (IC95% 0.047-1.15)  $p = 0.07$ , mostrando un efecto protector— y la  $(\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2)$ , también analizada como variable dicotómica  $> 1.4$ ; se asoció con un OR 5.49 (IC95% 1.07-28.09)  $p = 0.04$ , siendo un predictor independiente de riesgo de mortalidad (Cuadro III).

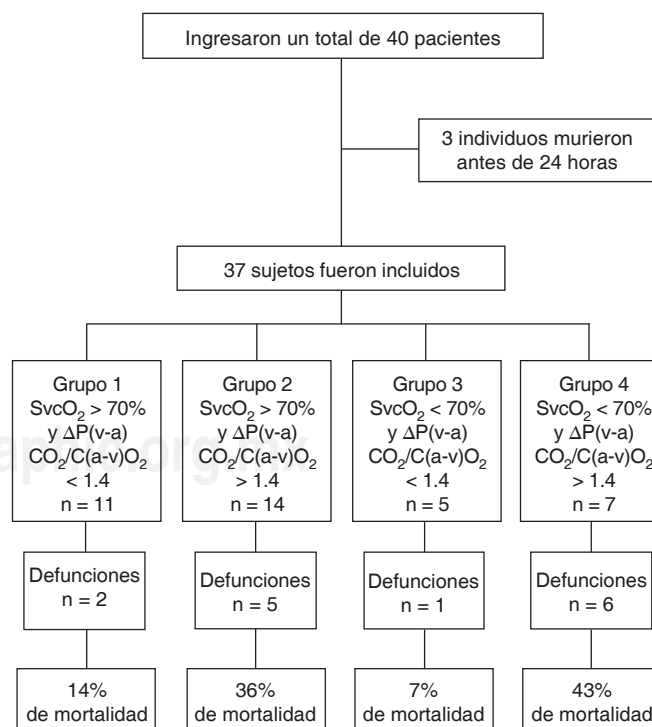
En la figura 2 se muestra la mortalidad por grupos relacionada a la  $\text{SvcO}_2$  y  $(\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2)$  al día 30. Grupo 1 (14%) de la mortalidad, grupo 2 (36%), grupo 3 (7%) y grupo 4 (43%). En los cuadros IV y V se observa la probabilidad de supervivencia global y la probabilidad de supervivencia por grupos al día 30, respectivamente.

Se realizó curva de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia a 30 días relacionando las variables  $\text{SvcO}_2$  y  $(\Delta\text{P}(\text{v-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2)$ , reportando *log rank test* con  $p = 0.07$  (Figura 3).

**Cuadro I. Características basales.**

Edad en años (media/DE)	53 $\pm$ 16
Género (M/F) (%)	54%/46%
SAPS II (mediana/RI)	63 (56-69)
Sitio de infección (%)	
• Pulmonar	27
• Abdomen	38
• Urinario	24
• Tejidos blandos	3
• Otros	88
Días de ventilación mecánica (mediana/RI)	4 (3-6)
Terapia de reemplazo renal (%)	13.5%
Días de estancia en la UCI (mediana/RI)	5 (3-8)
Mortalidad en la UCI (%)	38%

Abreviaturas: DE = Desviación estándar. RI = Rango intercuartil. SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II. UCI = Unidad de cuidados intensivos.



**Figura 1. Diagrama de flujo de la mortalidad general por grupo.**

Cuadro II. Análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas.

	Sobrevivientes (n = 23)	No sobrevivientes (n = 14)	p
Edad en años(media/DE)	53 ± 15	54 ± 19	0.84
Género masculino (%)	57	50	0.70
SAPS II (mediana/RI)	63 (52-69)	60.5 (57-68)	0.92
Lactato > 2 mmol/L (%)	43	93	0.003
SvcO <sub>2</sub> < 70% (%)	21.74	50	0.005
$\Delta\Delta P(v-a)CO_2$ mmHg	4 (3-5)	6.5 (4-9)	0.025
$\Delta\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ (%)	43	79	0.04
Índice de choque (media/DE)	0.76 (0.7-0.85)	0.86 (0.69-1.1)	0.19
Presión arterial sistólica, mmHg (media/DE)	118 ± 13	119 ± 19	0.09
Presión arterial diastólica, mmHg (media/DE)	70 ± 11.6	67 ± 13.5	0.43
Presión arterial media, mmHg (media/DE)	3 (75-89)	81 (71-86)	0.47
Frecuencia cardíaca (media/DE)	90.6 ± 13.5	93.7 ± 25	0.62
Balance de líquidos, mL (mediana/RI)	3,000 (1,000-6,100)	3,651 (2,500-4,200)	0.95
Sitio de infección (%)			0.93
• Pulmonar	27	29	
• Abdominal	35	43	
• Urinario	26	21	
• Tejidos blandos	4	0	
• Otros	9	7	
BNP, pg/mL	327 (92-805)	539 (207-1620)	0.22
Procalcitonina, ng/mL	5.6 (2.2-35)	12.7 (4.2-22)	0.28
Norepinefrina, µg/kg/min	0.18 (0.075-0.23)	0.34 (0.12-0.67)	0.06
Levosimendán, µg/kg/min	0.05 (0.032-0.056)	0.06 (0.04-0.08)	0.28

Abreviaturas: DE = Desviación estándar. RI = Rango intercuartil. SAPS II = *Simplified Acute Physiology Score* II al ingreso. SvcO<sub>2</sub> = Saturación venosa central de oxígeno.  $\Delta\Delta P(v-a)CO_2$  = Diferencia venoarterial de dióxido de carbono.  $\Delta\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  = Diferencia venoarterial de dióxido de carbono entre el contenido arteriovenoso de oxígeno. TRR = Terapia de reemplazo renal. BNP = Péptido natriurético cerebral.

Cuadro III. Análisis multivariado de regresión logística de supervivencia a las 24 horas.

Variable	Odds ratio	IC95%	p
$\Delta\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$	5.49	1.07-28.09	0.041
SvcO <sub>2</sub> < 70%	0.23	0.04-1.15	0.075

Abreviaturas: IC = Intervalo de confianza.  $\Delta\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ : Diferencia venoarterial de CO<sub>2</sub> entre el contenido arteriovenoso de O<sub>2</sub>. SvcO<sub>2</sub> = Saturación venosa central de oxígeno.

## DISCUSIÓN

A pesar de los avances respecto al conocimiento fisiopatológico del choque séptico, su mortalidad permanece elevada; puede estar relacionada con mala reanimación en la fase inicial o disfunción mitocondrial en fases más avanzadas. La relación DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> como objetivo de reanimación ha sido uno de los conceptos más estudiados.<sup>10-12</sup> En nuestro trabajo se reportó una mortalidad de 38%, con predominio en el grupo 4, con SvcO<sub>2</sub> < 70% y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2 > 1.4$ . La disminución de la SvcO<sub>2</sub> y el incremento del  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  hacen alusión al metabolismo anaerobio persistente en este grupo de pacientes, además de mala perfusión global y regional.

La adecuada reanimación en el choque séptico es una decisión de maniobra correcta en el momento correcto; consideremos que una misma intervención puede ser buena o mala dependiendo del momento en que

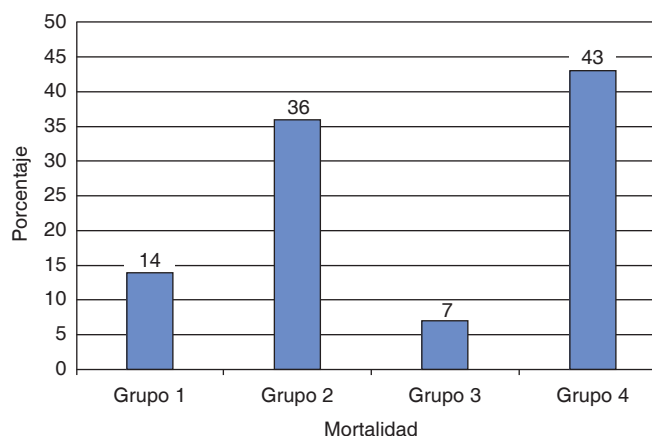


Figura 2. La mortalidad por grupos relacionada a SvcO<sub>2</sub> y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  al día 30.

Cuadro IV. Probabilidad de supervivencia a 30 días.

Total de defunciones	Día de la defunción	Defunciones	Probabilidad de supervivencia (%)
14	1	3	78.5
11	2	1	71.4
10	3	2	57.1
8	4	2	42.8
6	5	1	35.7
5	7	1	28.5
4	8	2	14.2
2	10	1	7.1
1	21	1	0

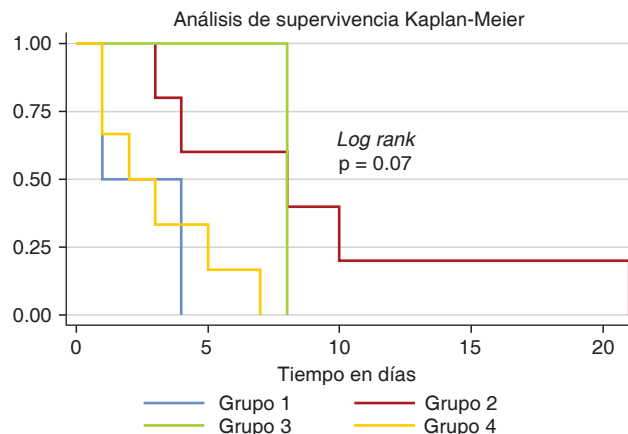


**Cuadro V. Probabilidad de supervivencia por grupos a 30 días.**

Grupo	Defunciones	Día de la defunción	Probabilidad de supervivencia (%)
1	2	1	50
	1	4	0
2	5	3	80
	4	4	60
	3	8	40
	2	10	20
	1	21	0
3	1	8	0
4	6	1	66
	4	2	50
	3	3	33
	2	5	16
	1	7	0

se realiza. Intervenir en cada una de las etapas de la reanimación (salvar: 1 hora, optimizar: 1-6 horas, soportar 6-24 horas y desescalar > 24 horas) es uno de los aspectos más importantes para influir en los índices de mortalidad.<sup>13</sup> En el presente estudio consideramos que la combinación de  $SvcO_2$  y  $\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$  es útil para predecir resultados en el individuo con choque séptico, pues es el reflejo de la persistencia de hipoperfusión tisular y/o metabolismo anaerobio.

Disponemos de muchas técnicas para la monitorización de la macrocirculación, pero la monitorización de la microcirculación está menos desarrollada. Diferentes estudios han demostrado que es pobre la correlación entre la macro- y microcirculación, que las alteraciones microcirculatorias están presentes antes del descenso de la presión arterial, del gasto cardiaco, y que la densidad de vasos perfundidos es independiente de estos parámetros.<sup>14-16</sup> El análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes muestra que los parámetros macrocirculatorios, como son presión arterial sistólica  $118 \pm 13$  versus  $119 \pm 19$  ( $p = 0.09$ ), presión arterial diastólica  $70 \pm 11.6$  versus  $67 \pm 13.5$  ( $p = 0.43$ ), presión arterial media  $83$  (75-89) versus  $81$  (71-86) ( $p = 0.47$ ), frecuencia cardiaca  $90.6 \pm 13.5$  versus  $93.7 \pm 25$  ( $p = 0.62$ ), índice de choque  $0.76$  (0.7-0.85) versus  $0.86$  (0.69-1.1), no tienen significancia estadística, pero los parámetros que se correlacionan con la microcirculación,  $\Delta P(v-a)CO_2$   $4$  (3-5) versus  $6.5$  (4-9)  $p = 0.025$ , lactato  $< 2$  (43%) versus (93%)  $p = 0.003$ ,  $SvcO_2 < 70\%$  (21.7%) versus (50%)  $p = 0.005$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2) > 1.4$  (43%) versus (79%)  $p = 0.04$ , si presentan diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes. Por lo anterior, no nos queda duda de que la correlación entre macro- y microcirculación

**Figura 3.** Análisis de supervivencia a 30 días relacionado a  $SvcO_2$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2)$ .

es pobre y que la reanimación del sujeto con choque séptico debe ir dirigida a optimizar la microcirculación.

Las determinaciones de lactato,  $SvcO_2$ ,  $\Delta P(v-a)CO_2$  y  $(\Delta P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2)$  nos ayudan a evaluar de manera indirecta la perfusión y la microcirculación.<sup>17</sup> La hiperlactatemia ha sido reconocida como un indicador de hipoxia tisular global durante décadas, pero su fisiopatología durante la insuficiencia circulatoria también puede implicar disfunción mitocondrial, inhibición de la piruvato deshidrogenasa, una mayor glucólisis aeróbica (por ejemplo, administración de catecolaminas) o disminución del aclaramiento. La hiperlactatemia se asocia con peores resultados en todo tipo de choque, con un valor de corte entre dos y cuatro mmol/L.<sup>18</sup> El aclaramiento del lactato puede indicar resolución de la hipoxia tisular global y se asocia con disminución de la mortalidad.<sup>19</sup> El análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas mostró lactato de  $1.4$  (1.0-2.2) versus  $3.6$  (2.4-4.9)  $p = 0.003$  para el grupo de sobrevivientes y el de no sobrevivientes, respectivamente; esta tendencia coincide con algo bien descrito y asociado al valor pronóstico. La  $SvcO_2$  tiene una vida media muy corta (segundos) para su correcta interpretación y se encuentra influida por disponibilidad, extracción y consumo de oxígeno ( $SAO_2$ , hemoglobina, gasto cardiaco y  $VO_2$ ). Estudios han demostrado resultados similares cuando la reanimación en el paciente con choque séptico es dirigida por  $SvcO_2$  y aclaramiento del lactato. Dado su carácter «global», la  $SvcO_2$  no está exenta de algunas limitaciones y un valor normal no garantiza una oxigenación adecuada en todos los órganos.<sup>20</sup> En el análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas, el grupo de sobrevivientes mostró menos porcentaje de individuos con  $SvcO_2 < 70\%$  (21.7%) versus (50%)  $p = 0.005$  con respecto al grupo de no sobrevivientes, con relevancia estadística; situación que no trascendió en el análisis multivariado OR 0.23 (IC95% .047-1.15)  $p = 0.07$ . Re-

cientes estudios han cuestionado si la  $\text{SvcO}_2$  igual o mayor a 70% debe ser el objetivo de la reanimación temprana; incluso, que la búsqueda de la normalización de la  $\text{ScvO}_2$  puede dar lugar a efectos adversos, aunque para nosotros la  $\text{SvcO}_2 < 70$  se asocia a malos resultados.

La  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$  también ha sido sugerida como marcador de hipoperfusión tisular, pero puede estar influenciada por el gasto cardíaco y el efecto Haldane.<sup>21</sup> De hecho, la  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$  mantiene una correlación inversa con el gasto cardíaco en diversas situaciones de insuficiencia cardiovascular.<sup>22</sup> La  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$  ha demostrado su valor en la detección de hipoperfusión en sujetos ya reanimados en los que ya se habían alcanzado valores de  $\text{SvcO}_2$  por encima de 70%. Valores mayores de seis mmHg podrían señalar la persistencia de hipoperfusión periférica, aun con valores «normales» de  $\text{SvcO}_2$ .<sup>23</sup> En nuestro análisis bivariado de supervivencia a las 24 horas, la  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$  4 (3-5) versus 6.5 (4-9)  $p = 0.025$  presentó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de sobrevivientes y el de no sobrevivientes, pero esto no se mantuvo en el análisis multivariado. Sabemos bien la influencia del gasto cardíaco y del efecto Haldane sobre la  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$ , aunque no documentamos el efecto de cada uno en nuestros resultados. No dudamos del hecho de que personas con  $\text{SvcO}_2$  «normal» presenten  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2 > 6$  mmHg, porque estudios han demostrado mejor AUC, sensibilidad y especificidad para  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2$  versus  $\text{ScvO}_2$ , con AUC 0.68, sensibilidad 90% y especificidad 41%, versus AUC 0.520, sensibilidad 78% y especificidad 35% respectivamente para detectar hipoperfusión tisular.<sup>24</sup>

La identificación de hipoxia e hipoperfusión tisular juega un papel importante durante la reanimación temprana. El metabolismo global y el anaerobio pueden ser evaluados por medio de los gases en sangre, lo cual resulta práctico. La  $(\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2)$  se obtiene por medio de una gasometría venosa central y una arterial; refleja el metabolismo anaerobio y es propuesta como un subrogado del cociente respiratorio.<sup>25</sup> Su AUC 0.77, sensibilidad 94% y especificidad 50%, son mejores que otros parámetros utilizados para evaluar la perfusión tisular.<sup>24</sup> La  $(\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2)$  ha sido relacionada en diferentes investigaciones con niveles de lactato, aclaramiento de lactato y pronóstico.<sup>24-29</sup> En el análisis multivariado de supervivencia a las 24 horas, la  $(\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2)$  fue analizada como variable dicotómica, y siendo  $> 1.4$ , se asoció a un OR 5.49 (IC95% 1.07-28.09)  $p = 0.04$ . Por lo anterior, nosotros consideramos que la  $(\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2) > 1.4$  está relacionada con mayor mortalidad. En este trabajo pudimos observar que de los diferentes grupos, el grupo 4, con  $\text{SvcO}_2 < 70\%$  y  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2 > 1.4$ , presentó mayor mortalidad en los pacientes con choque séptico. Hasta el día de hoy existen diferentes puntos

de corte para la  $(\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2)$  y la reanimación; el cociente respiratorio como parámetro de reanimación resulta atractivo para evaluar la hipoxia tisular, pero todavía se necesita más evidencia para validarlo.

## CONCLUSIÓN

El objetivo de la reanimación en el individuo con choque debería dirigirse a alcanzar  $\text{SvcO}_2 > 70\%$  y  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2 < 1.4$ . Los sujetos con  $\text{SvcO}_2 < 70\%$  y  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2 > 1.4$  medidos a las 24 horas de ingreso presentan mayor mortalidad a 30 días. Es necesario establecer un mismo punto de corte para  $\Delta\text{P(v-a)CO}_2/\text{C(a-v)O}_2$ . Los resultados adversos están asociados a hipoperfusión tisular y metabolismo anaerobio persistente. Optimizar la macrocirculación no es suficiente: debemos trabajar más en las alteraciones microcirculatorias, que son la principal anomalía en el paciente con choque séptico y representan un objetivo terapéutico prometedor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726-1734.
2. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795-1815.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
4. Hollenberg SM. Think locally: evaluation of the microcirculation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1807-1809.
5. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;(Suppl4):S13-S19.
6. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16:250-254.
7. Sakr Y. Understanding the microcirculation in sepsis: still a long way to go... *Intensive Care Med*. 2011;37:1057-1058.
8. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996;171:221-226.
9. De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med*. 2010;36:1813-1825.
10. Ruggieri AJ, Levy RJ, Deuschman CS. Mitochondrial dysfunction and resuscitation in sepsis. *Crit Care Clin*. 2010;26:567-575.
11. Mongardon M, Dyson A, Singer M. Pharmacological optimization of tissue perfusion. *Br J Anaesth*. 2009;103:82-88.
12. Navarrete ML, Cerdeño MC, Serra MC, Conejero R. Síndrome de estrés mitocondrial y de la microcirculación en el paciente crítico. Implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva*. 2013;37(7):476-484.
13. Sánchez DJ, Monares ZE, Rodríguez ZC, Díaz EA. Protocolos de reanimación en choque séptico. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2015;60(4):261-265.
14. Bonanno FG. Physiopathology of shock. *J Emerg Trauma Shock*. 2011;4:222-232.
15. Gupta RG, Hartigan SM, Kashiouris MG, Sessler CN, Bearman GM. Early goal-directed resuscitation of patients with septic shock: current evidence and future directions. *Crit Care*. 2015;19:286.

16. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004;8:462-468.
17. Loza VA, León GC, León RA. Nuevas alternativas terapéuticas para la sepsis grave en el paciente crítico. Revisión. *Med Intensiva*. 2011;35:236-245.
18. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43:567-573.
19. 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;32:1637-1642.
20. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739-746.
21. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loeff 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;39:1034-1039.
22. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31:818-822.
23. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguet J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:2218-2225.
24. He H, Liu D, Long Y, Wang XT. High central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference/arterial-central venous O<sub>2</sub> difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care*. 2016;31:76-81.
25. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, 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;28:272-277.
26. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013;41:1412-1420.
27. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19:126.
28. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernández 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.
29. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailier S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):10.

*Correspondencia:*

Dr. Gerardo Rivera Solís  
Av. Cuauhtémoc SN,  
Formando Hogar, 91897, Veracruz, Ver.  
Tel: (229) 934 3500  
Cel: (733) 114 3974  
E-mail: jerryrivra19@hotmail.com