

# Determinación del umbral del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máximo) estimado por fórmula como marcador pronóstico en pacientes con sepsis y choque séptico en una unidad de terapia intensiva

Axel Pedraza Montenegro,\* Enrique Monares Zepeda,\* Janet Silvia Aguirre Sánchez,\* Gilberto Camarena Alejo,\* Juvenal Franco Granillo\*

## RESUMEN

**Introducción:** La obtención del consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) de forma directa requiere de equipo y personal entrenado, no disponibles en la mayoría de las unidades de terapia intensiva. Nosotros modificamos la fórmula de Uth Niels y sus colaboradores: VO<sub>2</sub>máx = 15 x (frecuencia cardíaca máxima [f<sub>máx</sub>] durante ejercicio/frecuencia cardíaca en reposo), sustituyendo la f<sub>máx</sub> durante ejercicio por la f<sub>máx</sub> para la edad y la frecuencia en reposo por la frecuencia cardíaca a las 24 horas de ingreso a terapia intensiva. VO<sub>2</sub> máxima modificada = 15 x frecuencia cardíaca máxima para la edad/frecuencia cardíaca a las 24 horas.

**Objetivos:** Determinar el umbral útil como marcador pronóstico del consumo máximo de oxígeno estimado en los pacientes con sepsis y choque séptico.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal. Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a terapia intensiva con diagnóstico de sepsis y choque séptico. Se calculó el VO<sub>2</sub>máx al ingreso de los pacientes con sepsis y choque séptico y se compararon grupos de acuerdo a éste. Se realizó análisis bivariado por medio de  $\chi^2$ , curva ROC y riesgo relativo.

**Resultados:** Se analizaron 78 pacientes, 42 hombres (54%); edad: 68 ± 16 años; principal sitio de infección: a nivel pulmonar (57%), seguido de urinario (19%); SOFA de 6 ± 3 puntos; 39% con sepsis y 61% con choque séptico; fallecieron 21 pacientes (27%). Se obtuvo curva ROC para VO<sub>2</sub>máx modificada a las 24 horas, AUC 0.70 IC 0.64-0.89; p = 0.03, con punto de corte de 25 mL/kg/min, sensibilidad de 70% y especificidad de 70%. Pacientes con VO<sub>2</sub>máx mayor a 25 mL/kg/min tuvieron un RR de 0.4 (IC 0.2-0.7) para mortalidad a 30 días.

**Conclusiones:** El VO<sub>2</sub>máx modificado podría ser una herramienta útil para identificar a pacientes con una adecuada reanimación. Este estudio sugiere que un valor de VO<sub>2</sub>máx calculado a las 24 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva igual o mayor a 25 mL/kg/min constituye un reflejo de una buena reanimación. Sin embargo, son necesarios futuros estudios para corroborar la utilidad pronóstica y establecerla como meta de reanimación.

**Palabras clave:** VO<sub>2</sub>máx, sepsis, pronóstico, monitoreo hemodinámico.

## SUMMARY

**Introduction:** Obtaining the maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>max) in a direct way requires equipment and trained personnel, which are not available in most intensive care units. We modified the formula from Uth Niels et al: VO<sub>2</sub>max = 15 x (maximum heart rate during exercise/heart rate at rest), replacing the maximum rate during exercise with maximum heart rate for age and frequency at rest with heart rate at 24 hours from admission to the intensive care unit (ICU). VO<sub>2</sub>max modified = 15 x maximum heart rate for age/heart rate at 24 hours.

**Objective:** To determine the threshold of maximum oxygen uptake estimated in patients with sepsis and septic shock that represents a prognostic marker.

**Material and methods:** Cohort, prospective, longitudinal study. Patients over 18 years old admitted to the ICU with a diagnosis of sepsis. The maximum oxygen consumption upon the admission of patients with sepsis was calculated, and compared between groups based on VO<sub>2</sub>max modified. A bivariate analysis was performed using  $\chi^2$ , ROC curve and relative risk.

**Results:** Seventy-eight patients were analyzed, 42 men (54%), aged 68 ± 16 years; on 57%, the primary site of infection was the lungs, followed by the urinary tract (19%), with MODS 6 ± 3 points; 39% with sepsis and 61% with septic shock; 21 patients died (27%). The ROC curve was obtained for VO<sub>2</sub>max at 24 hours modified, with an AUC 0.70, CI from 0.64 to 0.89; p = 0.03, with a cutoff of 25 mL/kg/min, sensitivity and specificity of 70 and 70%, respectively. Patients with VO<sub>2</sub>max higher than 25 mL/kg/min have RR of 0.4 (CI 0.2-0.7) for mortality at 30 days.

**Conclusions:** Modified VO<sub>2</sub>max could be a useful tool to identify septic patients with adequate reanimation. This trial suggests that a VO<sub>2</sub>max value calculated at 24 hours from ICU admission greater than 25 mL/kg/min is a reflection of good reanimation. However, future research is needed to corroborate the prognostic utility and to set a reanimation goal.

**Key words:** VO<sub>2</sub>max, sepsis, prognosis, hemodynamic monitoring.

## RESUMO

**Introdução:** A obtenção do consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub> max) de maneira direta necessita de equipamentos e pessoal treinado, o que não está disponível na maioria das unidades de terapia intensiva. Modificamos a fórmula de Uth Niels et al: VO<sub>2</sub> max = 15 x (frequência cardíaca máxima (f<sub>max</sub>) durante o exercício/frequência cardíaca em repouso), substituindo a f<sub>max</sub> durante o exercício pela f<sub>max</sub> para a idade e a frequência em repouso pela frequência cardíaca às 24 horas da admissão na unidade de terapia intensiva. VO<sub>2</sub> máximo modificado = 15 x frequência cardíaca máxima para a idade/frequência cardíaca às 24 horas.

**Objetivos:** Determinar o umbral adequado como marcador prognóstico do consumo máximo de oxigênio estimado em pacientes com sepse e choque séptico.

**Métodos:** Estudo de coorte, prospectivo, longitudinal. Pacientes com idade superior a 18 anos que foram admitidos na unidade de terapia intensiva com diagnóstico de sepse e choque séptico. Calculou-se o VO<sub>2</sub>max na admissão dos pacientes com sepse e choque séptico e comparamos os grupos. Realizou-se uma análise bivariável utilizando  $\chi^2$ , curva ROC e risco relativo.

**Resultados:** Analizaram-se 78 pacientes, 42 homens (54%), idade 68 ± 16 anos, principal foco de infecção se encontrou a nível pulmonar (57%), seguido pelo foco urinário (19%), SOFA 6 ± 3 pontos, 39% com sepse e 61% com choque séptico, morreram 21 pacientes (27%). Obteve-se uma curva ROC para o VO<sub>2</sub>max modificada às 24 horas, AUC 0.70 IC 0.64 e 0.89; p = 0.03, com um valor de corte de 25 mL/kg/min, sensibilidade de 70% e especificidade de 70%. Os pacientes com VO<sub>2</sub>max maior a 25 mL/kg/min tiveram um RR de 0.4 (IC 0.2-0.7) para mortalidade a 30 dias.

**Conclusões:** O VO<sub>2</sub>max modificado poderia ser uma ferramenta útil para identificar pacientes com uma adequada reanimação. Este estudo sugere que um valor de VO<sub>2</sub>max medido às 24 horas após a admissão na Unidade de Terapia Intensiva igual ou maior a 25 mL/kg/min, é um reflexo de uma adequada reanimação, no entanto, são necessários futuros estudos para corroborar a utilidade prognóstica e estabelecer-se como meta de reanimação.

**Palavras-chave:** VO<sub>2</sub>max, sepse, prognóstico, monitoramento hemodinâmico.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis representa una de las entidades con mayor incidencia y mortalidad en las unidades de terapia intensiva e involucra disfunción cardiovascular; inicialmente fue descrita por Waibren.<sup>1-3</sup> El uso de marcadores y escalas pronósticas intenta detectar de forma temprana a aquellos pacientes que se beneficiarían con un manejo más agresivo y dirigido, al detectar de forma oportuna el daño orgánico potencialmente reversible.<sup>1</sup>

El oxígeno en el organismo es transportado y almacenado para su uso a nivel mitocondrial, donde se lleva a cabo la respiración celular, con el fin de la generación y almacenamiento de energía en forma de adenosín-trifosfato (ATP). La disoxia celular representa el final de una cadena de alteraciones que abarcan

\* Centro Médico ABC.

el aporte, transporte o captura de oxígeno hacia las células del organismo; cualquiera de estos eslabones se puede ver afectado cuando ocurre una lesión, como en la sepsis, donde intervienen factores como edad, género, altura y peso, así como estímulos que pueden provenir desde el sistema simpático y la concentración de sustancias vasoactivas, función vasomotora y estructuras microvasculares.<sup>1,2,4,5</sup> La identificación temprana de estas alteraciones o su repercusión directa sobre la célula permite que sean reversibles; de lo contrario, el riesgo potencial de evolución hacia falla orgánica múltiple y muerte puede ser inminente.<sup>1,3</sup> Por otra parte, permanece inconcluso cuál de los pasos en el transporte de oxígeno limita de forma más preponderante el  $\text{VO}_2\text{máx}$ ; por lo tanto, ni la capacidad de administración de oxígeno ni la demanda podrían exceder o limitar el  $\text{VO}_2\text{máx}$ : En sujetos sanos existe una reserva fisiológica que limita el  $\text{VO}_2\text{máx}$  de la difusión periférica de oxígeno de los capilares a los tejidos, mientras que en estados de estrés, estas características basales pueden hacer la diferencia dramática en el aporte de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ) crítico, que habitualmente es de alrededor de 21 mL/kg/min.<sup>1,4,5</sup>

Los glóbulos rojos expuestos a hipoxia liberan ATP; éste es un vasodilatador que actúa a nivel local con incremento de flujo sanguíneo; existe un aumento en la producción de eritropoyetina, lo que hace crecer la producción de eritrocitos y el  $\text{VO}_2\text{máx}$ .<sup>1,6</sup>

El  $\text{VO}_2\text{máx}$  se refiere a la capacidad de transportar y consumir oxígeno durante un trabajo extenuante; se relaciona con la aptitud cardiorrespiratoria y es usado como índice en este campo; mide la capacidad aeróbica y, por ende, define los límites de la función cardiovascular.<sup>7-11</sup> El promedio es de 40 mL/kg/min en atletas y 24 en no atletas, según un estudio de 2014, y los mecanismos de regulación que determinan el  $\text{VO}_2\text{máx}$  son tanto circulatorios como neurales.<sup>10,12,13</sup> Al elevar a valores suprafisiológicos el índice cardíaco, el  $\text{DO}_2$  y el  $\text{VO}_2$ , se ha demostrado que no reducen de forma significativa la mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Si bien existe una relación bifásica, con zonas dependiente e independiente de aporte de oxígeno, el Dr. Ronco comenta que no existe una deuda real de oxígeno y permanece en controversia que el incremento del  $\text{DO}_2$  represente un beneficio en el tratamiento de estos pacientes.<sup>1</sup>

Para la evaluación de la oxigenación tisular, se usan medidas regionales a órganos sensibles, ya que una valoración general para todos los órganos es poco confiable, dados los cambios regionales en los pacientes críticos. Hoy en día, es una de las técnicas descritas como reflejo de la microvasculooxigenación: medición de lactato, nivel de piruvato, oximetría venosa y la diferencia venoarterial de  $\text{CO}_2$ .<sup>1,2</sup> Shapiro y sus colaboradores propusieron en un estudio la correlación oxi-

genación tisular con mortalidad y demostraron que en pacientes con sepsis, una saturación tisular baja se correlaciona con disfunción orgánica y mortalidad, y que éstos se benefician de un manejo intensivo temprano.<sup>14</sup> La relación entre saturación tisular y  $\text{SvO}_2$  no ha sido bien definida; sin embargo, se ha encontrado que un valor de 82% de saturación tisular puede ser un parámetro para reanimación y que ésta y la  $\text{SvO}_2$  pueden comportarse de una forma similar; por lo tanto, no refleja completamente la reversión de la hipoxia.<sup>2,14</sup>

Si bien el oxígeno es transferido desde el aire hasta la mitocondria en varios pasos de difusión y convección, y es limitado particularmente por capilares y fibras musculares activas que regulan el consumo máximo de oxígeno en sujetos sanos, para sostener el metabolismo aeróbico, las células requieren un suministro constante de oxígeno.<sup>1,5</sup> Problemas hematológicos, musculares y respiratorios afectan el consumo de oxígeno tanto arterial como venoso y, por ende, el  $\text{VO}_2\text{máx}$ . Los cambios ocasionados por la sepsis incluyen alteraciones en la macro- y microcirculación, por lo que las metas tempranas de reanimación están diseñadas para restaurar estas alteraciones y mejorar la perfusión a nivel tisular.<sup>2,15</sup>

La respiración celular se lleva a cabo a nivel mitocondrial por medio de un intercambio de electrones y reacciones de oxidorreducción, para la producción de fosfatos de alta energía conocidos como ATP. La concentración de adenosín-difosfato (ADP), fosfato inorgánico e hidrogeniones se mantiene baja por la fosforilación oxidativa con el fin de generar una producción adecuada de ATP.<sup>16</sup> En hipoxia, la producción de ATP no es suficiente, y se acumula adenosín-mono-fosfato (AMP) en el citosol; en esta situación, se estimula la glicólisis y se incrementa lactato, así como la generación de ATP a través de glucosa + fosfato inorgánico + ADP. La fosfocreatina es otra fuente de ATP mediante creatinquinasa, por medio de fosforilación; sin embargo, en la hipoxia existe concentración baja de fosfocreatina en los tejidos y, aunque se desconoce el nivel crítico de oxígeno en la fosforilación, en los sujetos críticos no es el único determinante.<sup>1,16</sup> La hipoxia puede elevar el flujo sanguíneo, pero disminuye la disponibilidad de oxígeno y limita el  $\text{VO}_2\text{máx}$ ; estudios con adenosina infundida al 80% del rango de trabajo miocárdico en hiperoxemia muestran que puede incrementar la conductancia vascular y elevar el flujo sanguíneo. El metabolismo anaerobio comienza durante la segunda mitad del tiempo de estrés, cuando la entrega de oxígeno es más difícil y el ácido láctico incrementa en el torrente sanguíneo y el músculo, conocido como umbral anaeróbico.<sup>15</sup> El ejercicio dinámico involucra incremento de la masa muscular; sin embargo, el aumento en el  $\text{VO}_2\text{máx}$  no cambia el poder cardíaco después del segundo minuto de ejercicio y es conocido como «componente lento del  $\text{VO}_2\text{máx}$ ». Éste responde al incremento de la tasa

de trabajo desde algo leve hasta intenso y por encima del umbral de intercambio gaseoso, imponiendo un alza adicional durante el ejercicio por encima de la intensidad moderada.<sup>13,17</sup> En el ejercicio intenso y constante, el gasto cardiaco es bajo y la extracción de oxígeno es alta; sin embargo, la falla cardiaca puede ser más sintomática y clínicamente prominente, considerando el  $\text{VO}_2$  máximo disminuido (menor de 13.6 mL/kg/min).<sup>15,18</sup>

El consumo máximo de oxígeno es uno de los parámetros más usados para la evaluación en la fisiología del ejercicio y aptitud cardiorrespiratoria; además, es empleado como una medida adicional al cálculo de equivalentes metabólicos o METs; sin embargo, la medición directa del  $\text{VO}_2$  máximo técnicamente requiere acceso a laboratorios costosos, equipo y personal especializado.<sup>7,8,12,19</sup> La prueba de ejercicio cardiopulmonar es el estándar de oro para la evaluación de la causa de intolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad cardiaca y pulmonar, y el Colegio Americano de Tórax la recomienda para determinar el  $\text{VO}_2$  máximo y, con esto, predecir el riesgo perioperatorio en cirugía cadiotorácica.<sup>11,18,20</sup> Las guías consideran riesgo bajo con  $\text{VO}_2$  máximo mayor a 15, medio con 10-15 y alto, menor a 10 mL/kg/min, donde el bajo riesgo reporta una supervivencia de 100% y el alto riesgo de 59%.<sup>20</sup>

El  $\text{VO}_2$  máximo muestra una relación directa con la ventilación máxima y la frecuencia cardiaca máxima y correlación negativa en relación al peso.<sup>10,15</sup> El entrenamiento incrementa el  $\text{VO}_2$  máximo por incremento del gasto cardiaco, secundario a un volumen latido mayor así como diferencia AV de oxígeno. La frecuencia cardiaca puede ofrecer una alternativa viable a las ecuaciones metabólicas para estimar el  $\text{VO}_2$  máximo durante ejercicios dinámicos, por encima del umbral del intercambio gaseoso; sin embargo, la frecuencia cardiaca en reposo no correlaciona mucho con  $\text{VO}_2$  en reposo. La cuestión es que el  $\text{VO}_2$  y la frecuencia cardiaca a menudo pueden ser reordenados dentro de la ecuación de Fick para estimar el volumen sistólico.<sup>17</sup> El poder cardiaco es el producto de la presión arterial media por el gasto cardiaco; durante el ejercicio, la medición del poder cardiaco permite determinar si el trabajo del corazón continúa incrementando a la misma intensidad a la que la intensidad del ejercicio lleva al agotamiento; sin embargo, la circulación es máxima en relación al  $\text{VO}_2$  máximo, aunque el gasto cardiaco continúe incrementando. Cuando se incrementa el  $\text{VO}_2$  máximo por encima de 100%, el comportamiento del  $\text{VO}_2$  y el gasto cardiaco son similares; sin embargo, la presión arterial tiende a incrementar más, lo que resulta en un trabajo cardiaco aumentado, por lo que existe una disociación entre gasto cardiaco y trabajo cardiaco. A pesar de ello, el poder cardiaco se relaciona con la presión arterial.<sup>12</sup>

Uth y sus colaboradores han realizado estudios para estimar el  $\text{VO}_2$  en relación con la frecuencia cardiaca máxima y en reposo, así como también la fórmula por el Colegio Americano de Medicina del Deporte  $\text{VO}_2$  máximo

=  $(0.2 \times S) + (0.9 \times S \times G) + 3.5$ .<sup>7,19</sup> Con la fórmula del Colegio Americano de Medicina del Deporte, el  $\text{VO}_2$  máximo se obtiene con un valor mayor que el medido, por lo que se sobrestima el  $\text{VO}_2$  máximo en atletas, con una variación de hasta 14%. Peterson y su grupo observaron un incremento de 0.2 en el resultado cuando se agregó género, edad, IMC y nivel de actividad; sin embargo, es útil en población heterogénea.<sup>7</sup>

Si se reemplaza la frecuencia cardiaca máxima por la frecuencia cardiaca máxima para la edad puede resultar en una diferencia mayor entre el  $\text{VO}_2$  máximo medido y estimado; sin embargo, sólo representa alrededor de 3% de estimación de error. Uth y sus colegas proveen una forma simple y útil para determinar el  $\text{VO}_2$  máximo.<sup>19</sup> Los errores de estimación son atribuidos generalmente a diferencias en la eficiencia de la mecánica; factores como edad mayor exacerban el error de estimación, ya que se asocian con una disminución del  $\text{VO}_2$  máximo y la frecuencia cardiaca máxima.<sup>8,19</sup> Por medio de la frecuencia cardiaca, los valores máximos fueron predichos para la edad de una ecuación validada derivada de una población similar, donde la  $\text{FC}_{\text{máx}} = 208 - (0.7 \text{ por la edad})$ ; sin embargo, el  $\text{VO}_2$  máximo es infraestimado en población joven y sobrestimado en población adulta mayor. Estudios recientes muestran que el  $\text{VO}_2$  máximo disminuye con la edad en ambos sexos; de ahí la sobrestimación en pacientes ancianos, por lo que el error de estimación se relaciona directamente con la edad.<sup>8</sup>

Se sugiere que un nivel óptimo de  $\text{VO}_2$  máximo durante el ejercicio mantiene la capacidad alrededor de 41.5 mL/kg/min. El  $\text{VO}_2$  máximo es estimado con la fórmula  $\text{VO}_2\text{máx} = 56.981 + (1.242 \times \text{TT}) - (0.805 \times \text{IMC})$ , con error estándar de 2.8 mL/kg/min, hasta 11%. Sin embargo, la fórmula se sobrestima en sujetos sin entrenamiento físico. La relación entre frecuencia cardiaca y  $\text{VO}_2$  máximo se ve incrementada de forma no lineal y regularmente es medida por calorimetría indirecta.<sup>9</sup>

Hay trabajos que intentan mejorar las determinantes del  $\text{VO}_2$  máximo, algunos para incrementar la  $\text{DO}_2$ , usando la vasodilatación de circulación sistémica con prostaciclina (5 ng/kg/min), donde los no sobrevivientes incrementan 19% el  $\text{VO}_2$  en comparación con sobrevivientes en 5%.<sup>1</sup> Tuschmidt encontró mayor mortalidad en quienes se obtuvo  $\text{DO}_2$  supranormal (72 versus 50%), donde parámetros hemodinámicos elevados e índice cardiaco (IC) mayor de 4.5 L/min/m<sup>2</sup> presentaron mayor supervivencia. En estudios con dobutamina en aquéllos con incremento de lactato en 25% en los no respondedores, se observó una mortalidad de 44.4%, en comparación con 8.7% en el grupo respondedor. Los que demostraron incremento del  $\text{VO}_2$  fueron mayores en edad y con un APACHE más alto.<sup>1</sup>

Cuando se correlacionó 50% de la reserva de la frecuencia cardiaca y 50% de la reserva de  $\text{VO}_2$  en relación con el medido y estimado, se obtuvo una relación de

0.74 y 0.94, respectivamente. El  $\text{VO}_2$  puede ser predicho de mejor forma que la frecuencia cardíaca y, aunque existe una relación entre ambos, no es directa, y cuando se usan como predictores, se debe tener precaución.<sup>21</sup>

### Justificación

El consumo máximo de oxígeno es un determinante relevante del trabajo cardiorrespiratorio y el metabolismo aeróbico; la medición del consumo de oxígeno de forma directa no se realiza de forma rutinaria debido a las implicaciones técnicas que representa. Se ha diseñado una forma indirecta de calcular el consumo máximo de oxígeno que ha mostrado ser equiparable a la medición directa, que se correlaciona sobre todo con la medición de la frecuencia cardíaca en reposo y su fluctuación.

En Estados Unidos existen hasta 751,000 casos de sepsis por año, con una mortalidad asociada de 28.6%. Los pacientes en estado séptico presentan alteraciones a nivel celular, específicamente mitocondrial, con inferencia directa en el metabolismo aeróbico, con implicaciones graves en relación con la recuperación celular cuando sus procesos se ven alterados. Por ello, la medición del consumo máximo de oxígeno del paciente con sepsis en sus distintas fases puede representar un factor pronóstico relevante en esta población de forma indirecta, así como su repercusión celular al ingreso y, de esta forma, se puede identificar a quienes se beneficiarían de maniobras tempranas y dirigidas.<sup>1</sup>

Nosotros modificamos la fórmula de Uth Niels y su equipo:  $\text{VO}_{2\text{máx}} = 15 \times (\text{frecuencia cardíaca máxima durante ejercicio/frecuencia cardíaca en reposo})$ , sustituyendo la frecuencia máxima durante el ejercicio por la frecuencia cardíaca máxima para la edad y la frecuencia en reposo por la frecuencia cardíaca a las 24 horas de ingreso. El  $\text{VO}_{2\text{máx}}$  modificado =  $15 \times \text{frecuencia cardíaca máxima para la edad/frecuencia cardíaca a las 24 horas}$ .<sup>19,21</sup>

A pesar de los avances tecnológicos, se requieren sistemas de monitoreo de la función mitocondrial a la cama del paciente que reflejen de forma directa las alteraciones en el metabolismo del oxígeno.<sup>16</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Planteamiento del problema

#### General

- ¿Cuál es el umbral del consumo máximo de oxígeno estimado que sirve como marcador pronóstico en pacientes con sepsis y choque séptico en la unidad de terapia intensiva?

#### Específica:

- ¿Cuál es el umbral del consumo máximo de oxígeno estimado por medio de fórmula que sirve como mar-

cador pronóstico al ingreso en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva?

- ¿Se puede establecer un umbral por medio de la estimación del consumo máximo de oxígeno que permita intensificar las maniobras de reanimación al ingreso en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva?

### Objetivos

#### Primario

- Determinar el umbral del consumo máximo de oxígeno en los pacientes con sepsis y choque séptico que representa un marcador pronóstico.

#### Secundario

- Determinar si el consumo máximo de oxígeno estimado por medio de fórmula representa un factor pronóstico para mortalidad en pacientes con sepsis y choque séptico.
- Analizar la factibilidad y especificidad de la estimación del consumo máximo de oxígeno como marcador pronóstico en comparación con SOFA.

### Hipótesis

#### Hipótesis central

La estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula representa un marcador pronóstico de utilidad en los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva.

#### Hipótesis nula

La estimación del consumo máximo de oxígeno por medio de fórmula no representa un marcador pronóstico de utilidad en los pacientes con sepsis y choque séptico ingresados a la unidad de terapia intensiva.

Metodología: estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, analítico.

### Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Sexo indistinto.
- Ingreso a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis y choque séptico.
- Registro de las determinaciones de la frecuencia cardíaca en las primeras 24 horas.

### Criterios de exclusión

- Que no se cuente con registro completo en el expediente.

- Que provenga de otra unidad hospitalaria ya con diagnóstico de choque séptico.
- Uso previo al internamiento o en las primeras 24 horas de antiarrítmicos.
- Trastornos del ritmo conocidos previo al ingreso.
- Uso de marcapaso.

### Descripción general de estudio

Se analizaron los pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis y choque séptico y tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Se determinaron las escalas de SOFA y las características demográficas, frecuencia cardiaca durante las primeras 24 horas, lactato, uso de agentes vasoactivos. Se llevó a cabo la recolección de datos y seguimiento por 30 días.

Se calculó el consumo máximo de oxígeno mediante la fórmula  $VO_2 \text{ máxima modificada} = 15 \times (\text{frecuencia cardiaca máxima para la edad/frecuencia cardiaca a las 24 horas})$  al ingreso de los pacientes con sepsis, se comparó dividiendo en grupos de acuerdo al nivel del consumo máximo de oxígeno estimado y se analizó su desenlace y requerimiento de agentes vasoactivos e inotrópicos.

El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del programa SPSS Statistics 21, programa informático de estadística; en el cual se realizó un análisis bivariado, por medio de  $\chi^2$ , curva ROC y riesgo relativo.

## RESULTADOS

Durante el periodo de enero a marzo de 2016 se reclutaron 90 pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con diagnóstico de sepsis y choque séptico; de ellos, 12 fueron omitidos por criterios de exclusión y 78 terminaron el periodo de estudio (*Figura 1*); 42 fueron hombres (54%) y 36 mujeres (46%), con edad de 68 años ( $\pm 16$ ) (*Cuadro I*).

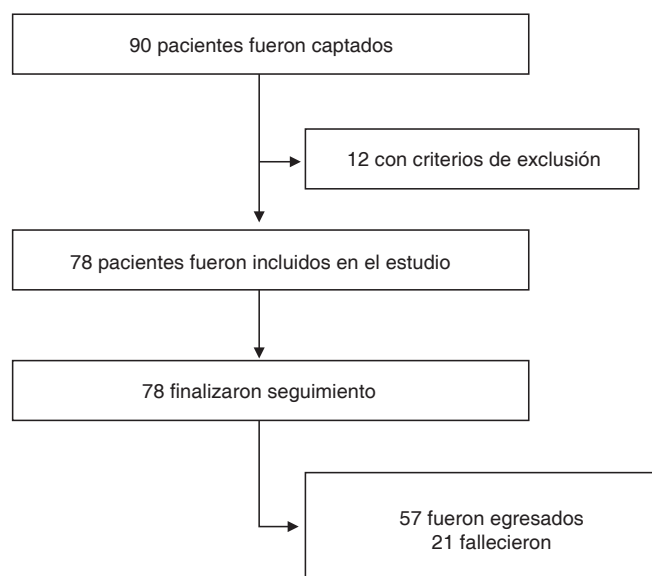
El sitio de infección al ingreso en su mayoría fue de origen pulmonar, en 42 pacientes (54%), seguido de foco urinario en 14 (18%), de origen abdominal en 11 (14%), tejidos blandos en seis (8%) y, por último, de origen hematológico y otros no clasificados anteriormente en cuatro (6%) (*Cuadro I*).

Se determinó la escala de gravedad SOFA con 6 puntos ( $\pm 3$ ); 39% de los pacientes se clasificaron como sepsis y 61% como choque séptico (*Cuadro I*).

Se obtuvo curva ROC para  $VO_2 \text{ máx}$  modificado a las 24 horas, con área bajo la curva de 0.70 e intervalo de confianza de 0.64-0.89;  $p = 0.03$ , con punto de corte de 25 mL/kg/min, sensibilidad y especificidad de 70% ambos (*Figura 2*). Los pacientes con  $VO_2 \text{ máx}$  mayor de 25 mL/kg/min tienen un RR de 0.4 (IC 0.2-0.7) para mortalidad a los 30 días (*Figura 3*). De los 78 pacientes, al final del seguimiento fallecieron 21 (27%).

## DISCUSIÓN

El consumo máximo de oxígeno es un determinante de la reserva cardiorrespiratoria que se ha estudiado ampliamente; sin embargo, su aplicación en la práctica clínica diaria es difícil de llevar a cabo. Por ende, la adaptación en múltiples ocasiones de una fórmula para la estimación del  $VO_2 \text{ máx}$  ha sido objeto de diversos estudios. Tomando como factor predominante de la ecuación de Fick la frecuencia cardiaca, y considerando que es difícil determinar una frecuencia cardiaca basal ante un organismo que se presenta en un estado de estrés, se ha determinado la frecuencia a las 24 horas como la sustitución de la frecuencia en reposo de la fórmula propuesta por Uth Niels y sus colaboradores:  $VO_2 \text{ máx} = 15 \times (\text{frecuencia cardiaca máxima durante ejercicio/frecuencia cardiaca en reposo})$ , y la frecuencia cardiaca máxima se ha reemplazado por la frecuencia máxima para la edad, tomando en cuenta



**Figura 1.** Inclusión y seguimiento de pacientes.

**Cuadro I.** Características de la población.

Edad (años)	68 $\pm$ 16
Género	
Mujer	46%
Hombre	54%
SOFA	*6 $\pm$ 3
Sepsis	39%
Choque séptico	61%
Sitio de infección	
Pulmonar	54%
Urinario	18%
Abdominal	14%
Tejidos blandos	8%
Hematológico/otros	6%

\* Media.

que la edad es un factor determinante en la disminución del consumo máximo de oxígeno; así fue aplicada para la estimación de la  $VO_2$  máx en esta población con sepsis y choque séptico.

Es bien sabido que el consumo máximo de oxígeno puede verse modificado por edad y género, ya que el incremento en la edad genera disminución del consumo máximo de oxígeno. En nuestra población hubo homogeneidad en cuanto a edad y género, por lo que no se consideran variantes influyentes en el desenlace; los factores externos que habrían podido alterar el componente de la fórmula para la estimación del  $VO_2$  máx fueron excluidos desde la selección de los pacientes.

También se obtuvo el puntaje de SOFA con una distribución homogénea, siendo pacientes que se encon-

traban, en general, en un estado de gravedad similar por una escala de severidad conocida y ampliamente aplicada a nivel mundial en las unidades de terapia intensiva. De esta forma, en este estudio, mediante la estimación de  $VO_2$  máx por la fórmula modificada se pudo elaborar una curva ROC para la obtención de un valor umbral que permitió separar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad, determinado en 25 mL/kg/min, en comparación con estudios previos donde se reportaba que los atletas tienen un umbral de 40 mL/kg/min. Sin embargo, en este caso hablamos de una población sin una preparación cardiopulmonar previa; por ende, con posibilidad de menor respuesta ante el estrés. Así mismo, se pudo identificar mediante riesgo relativo que aquellos pacientes cuyo  $VO_2$  máx estimado era superior a 25 mL/kg/min presentaron una mayor supervivencia a los 30 días.

Este análisis permite describir aquellas poblaciones que en las primeras 24 horas se someten a un estrés oxidativo a nivel mitocondrial, llegando a un pico máximo de consumo de oxígeno; sin embargo, no es posible discernir entre aquellas que cursaron con una meseta o incrementaron su  $VO_2$  máx de forma súbita. Probablemente se pueda identificar a quienes son más lábiles de cursar de forma temprana con alteraciones en la respiración celular y llevarlos a un estado de disoxia, de modo que se vean beneficiados de maniobras de reanimación enfocadas a los factores que alteran la relación, disponibilidad/consumo de oxígeno y sea posible revertir los efectos que pueden desencadenar disfunción orgánica múltiple.

## CONCLUSIONES

La estimación del consumo máximo de oxígeno mediante una fórmula modificada podría ser una herramienta útil para identificar a pacientes con una adecuada reanimación en sepsis y choque séptico a las primeras 24 horas de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Este estudio sugiere que un valor en el  $VO_2$  máx calculado a las 24 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva igual o mayor a 25 mL/kg/min constituye un reflejo de una reanimación adecuada; sin embargo, es necesaria la realización de futuros trabajos para corroborar su utilidad pronóstica y establecerla como meta de reanimación; asimismo, puede fungir como un factor pronóstico que puede señalar a los pacientes con riesgo de evolucionar a disfunción orgánica múltiple o bien la muerte.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. *Crit Care Clin.* 2010;26(2):239-253.
2. Permpikul C, Cheranakhorn C. The temporal changes of tissue oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) and central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) during sepsis/septic shock resuscitation. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 3:S168-S175.

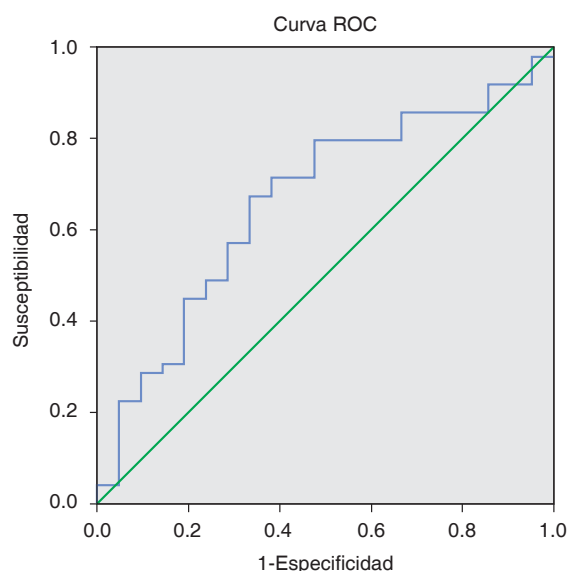


Figura 2. Curva ROC  $VO_2$  máx.

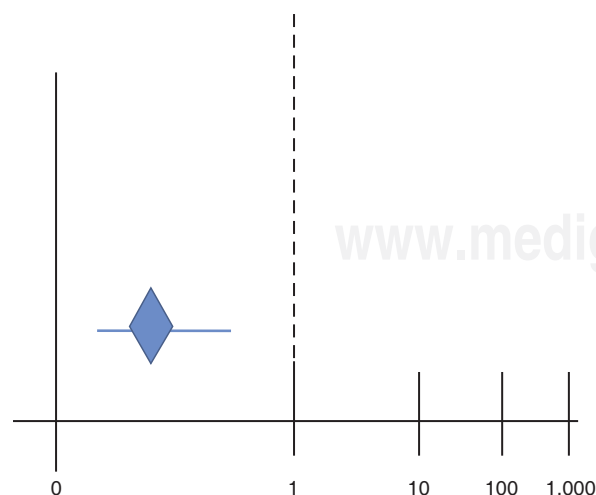


Figura 3.  $VO_2$  máx mayor a 25 mL/kg/min, tienen un RR de 0.4 con un IC de 0.2-0.7, para mortalidad a 30 días.

3. Barden J, Lawrenson L, Poole JG, Kim J, Wray DW, Bailey DM, et al. Limitations to vasodilatory capacity and VO<sub>2</sub> max in trained human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(5):H2491-H2497.
4. Gifford JR, Garten RS, Nelson AD, Trinity JD, Layec G, Witman MA, et al. Symmorphosis and skeletal muscle VO<sub>2</sub> max : *in vivo* and *in vitro* measures reveal differing constraints in the exercise-trained and untrained human. *J Physiol*. 2016;594(6):1741-1751.
5. Lundby C, Montero D. CrossTalk opposing view: Diffusion limitation of O<sub>2</sub> from microvessels into muscle does not contribute to the limitation of VO<sub>2</sub>max. *J Physiol*. 2015;593(17):3759-3761.
6. Saunders PU, Garvican-Lewis LA, Schmidt WF, Gore CJ. Relationship between changes in haemoglobin mass and maximal oxygen uptake after hypoxic exposure. *Br J Sports Med*. 2013;47 Suppl 1:i26-i30.
7. Koutlianos N, Dimitros E, Metaxas T, Cansiz M, Deligiannis A, Kouidi E. Indirect estimation of VO<sub>2</sub>max in athletes by ACSM's equation: valid or not? *Hippokratia*. 2013;17(2):136-140.
8. De Souza E, Silva CG, Franklin BA, Forman DE, Araujo CG. Influence of age in estimating maximal oxygen uptake. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(2):126-131.
9. Dolezal BA, Barr D, Boland DM, Smith DL, Cooper CB. Validation of the firefighter WFI treadmill protocol for predicting VO<sub>2</sub> max. *Occup Med (Lond)*. 2015;65(2):143-146.
10. Shete AN, Bute SS, Deshmukh PR. A study of VO<sub>2</sub> max and body fat percentage in female athletes. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(12):BC01-BC03.
11. Sánchez-Otero T, Iglesias-Soler E, Boullosa DA, Tuimil JL. Verification criteria for the determination of Vo<sub>2</sub> MAX in the field. *J Strength Cond Res*. 2014;28(12):3544-3551.
12. Elliott AD, Skowno J, Prabhu M, Noakes TD, Ansley L. Evidence of cardiac functional reserve upon exhaustion during incremental exercise to determine VO<sub>2</sub>max. *Br J Sports Med*. 2015;49(2):128-132.
13. Wilcox SL, Broxterman RM, Barstow TJ. Constructing quasi-linear VO<sub>2</sub> responses from nonlinear parameters. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;120(2):121-129.
14. Bazerbashi H, Merriman KW, Toale KM, Chافتari P, Cruz-Carreras MT, Henderson JD, et al. Low tissue oxygen saturation at emergency center triage is predictive of intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2014;29(5):775-779.
15. Malekmohammad M, Ahmadi-Nejad M, Adimi P, Jamaati HR, Marashian SM. Evaluation of maximum O<sub>2</sub> consumption: using ergo-spirometry in severe heart failure. *Acta Med Iran*. 2012;50(9):619-623.
16. Harms FA, Bodmer SI, Raat NJ, Mik EG. Cutaneous mitochondrial respirometry: non-invasive monitoring of mitochondrial function. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(4):509-519.
17. Pettitt RW, Symons JD, Taylor JE, Eisenman PA, White AT. Adjustment for gas exchange threshold enhances precision of heart rate-derived VO<sub>2</sub> estimates during heavy exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):68-74.
18. Yamamoto J, Harada T, Okada A, Maemura Y, Yamamoto M, Tabira K. Difference in physiological components of VO<sub>2</sub> max during incremental and constant exercise protocols for the cardiopulmonary exercise test. *J Phys Ther Sci*. 2014;26(8):1283-1286.
19. Uth N, Sørensen H, Overgaard K, Pedersen PK. Estimation of VO<sub>2</sub>max from the ratio between HRmax and Hrrrest —the heart rate ratio method. *Eur J Appl Physiol*. 2004;91(1):111-115.
20. Makey I, Berger RL, Cabral HJ, Celli B, Folch E, Whyte RI. Maximal oxygen uptake —risk predictor of NSCLC resection in patients with comorbid emphysema: lessons from NETT. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;27(2):225-231.
21. Solheim TJ, Keller BG, Fountaine CJ. VO<sub>2</sub> reserve vs. heart rate reserve during moderate intensity treadmill exercise. *Int J Exerc Sci*. 2014;7(4):311-317.

#### Correspondencia:

Dr. Axel Pedraza Montero  
 Centro Médico ABC.  
 Sur 136 Núm. 116,  
 Col. Las Américas, 01120,  
 Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México.  
 Tel: (55) 5230-8000  
 Cel.: (55) 3057-9479  
 E-mail: axel09\_p@hotmail.com