



# VO<sub>2</sub>máx como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico en unidad de terapia intensiva

Maximum oxygen uptake as a prognostic marker of mortality in patients with septic shock in intensive care unit

VO<sub>2</sub>max como marcador prognóstico de mortalidade em pacientes com choque séptico na unidade de terapia intensiva

Ricardo Iván Quezada Rentería,\* Juan Gamaliel Tapia Perales,\* Víctor Hugo Rodríguez García,\* Elida Moran Guel\*

## RESUMEN

**Introducción:** el choque séptico es un estado de desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno en el organismo, la desregulación aumenta el daño celular progresivo que termina en la falla orgánica múltiple; conocer y utilizar maniobras preventivas permite evitar el daño posterior. El transporte de oxígeno presenta tanto el componente de aporte (DO<sub>2</sub>) y la tasa de consumo de éste (VO<sub>2</sub>). La disponibilidad baja de oxígeno se denomina disoxia, y su expresión clínica es la presencia de disfunción multiorgánica. Se puede deber a un aporte de oxígeno inadecuado o bien a un defecto en la utilización de oxígeno en las mitocondrias, la cual se denomina hipoxia citopática. El VO<sub>2</sub>máx (consumo máximo de oxígeno) es la capacidad de transportar y consumir oxígeno durante un evento de estrés y puede ser una herramienta útil para detectar de manera temprana pacientes con mayor gravedad en su enfermedad.

**Objetivo:** determinar el consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) en pacientes con criterios de choque séptico hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) como predictor de mortalidad.

**Material y métodos:** estudio análisis de cohorte prospectivo unicéntrico y descriptivo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de choque séptico los cuales ingresaron a la UCI durante diciembre del 2021-junio de 2022, se estudiaron las variables de riesgo de mortalidad, motivo de egreso de UCI, escala de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA), escala de evaluación de enfermedades graves y crónicas (APACHE), VO<sub>2</sub>máx por fórmula de Niels Uth VO<sub>2</sub>máx = 15 x (frecuencia cardíaca máxima para la edad/frecuencia cardíaca basal). El tamaño de la muestra se calculó con fórmula de proporción esperada con una muestra de n = 80. Al momento del ingreso se identificó la frecuencia cardíaca para calcular el VO<sub>2</sub>máx con base en la fórmula de VO<sub>2</sub>máx = 15 x (frecuencia cardíaca máxima para la edad/frecuencia cardíaca basal), posteriormente se calcularon las escalas de mortalidad de SOFA y APACHE II y después se realizó valoración de seguimiento a las 12 horas desde el diagnóstico de choque séptico, calculando el VO<sub>2</sub>máx y se realizó seguimiento de su desenlace al egreso.

**Resultados:** se realizó un análisis completo con el empleo del paquete estadístico SPSS 22.0.0. Se dividió en dos grupos para su análisis. Un grupo integrado por los pacientes que sobrevivieron y fueron egresados por mejoría y el otro integrado por los pacientes que fallecieron. En el análisis del VO<sub>2</sub>máx a las 12 horas se dividió en dos grupos de riesgo usando como punto de cohorte 19 mL/kg/min. Se encontró diferencia estadística significativa con una p de 0.001, de los pacientes que se encuentran dentro del grupo de bajo riesgo se egresaron por mejoría 44 equivalente a 100% de los pacientes de este grupo, y de los pacientes que se encontraban en el grupo de alto riesgo a las 12 horas, se obtuvo un egreso por mejoría equivalente a 2.3% y 42 pacientes egresados por defunción equivalente a 97.7% de los pacientes en el grupo de alto riesgo. Con una diferencia de riesgo de 47% de riesgo de defunción al mantener un VO<sub>2</sub>máx abajo de 19 mL/kg/min a las 12 horas y un VO<sub>2</sub>máx arriba de 19 mL/kg/h tiene una diferencia de riesgo de 51% para la supervivencia de los pacientes, con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 76% con un RR de 0.74 con una p de 0.001.

**Conclusión:** el VO<sub>2</sub>máx podría ser una herramienta útil para identificar a los pacientes con una adecuada reanimación. Este estudio sugiere que el aumento del VO<sub>2</sub>máx a las 12 horas por arriba de 19 mL/kg/min representa una adecuada reanimación con una disminución de la mortalidad del paciente con choque séptico.

**Palabras clave:** choque séptico, VO<sub>2</sub>máx, disponibilidad de oxígeno.

## ABSTRACT

**Introduction:** septic shock is a state of imbalance between oxygen supply and demand in the organism, dysregulation increases progressive cellular damage that ends in multiple organ failure; knowing and using preventive maneuvers allows avoiding further damage. Oxygen transport presents both the oxygen delivery component (DO<sub>2</sub>) and the rate of oxygen consumption (VO<sub>2</sub>). Low oxygen availability is called dysoxia, and its clinical expression is the presence of multiorgan dysfunction. It may be due to inadequate oxygen supply or a defect in oxygen utilization in the mitochondria, which is called cytopathic hypoxia. VO<sub>2</sub>max (maximum oxygen uptake) is the ability to carry and consume oxygen during a stress event and can be a useful tool for early detection of patients with more severe disease.

**Objective:** to determine the maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) in patients with septic shock criteria hospitalized in the intensive care unit (ICU) as a predictor of mortality.

**Material and methods:** single-center, descriptive prospective cohort analysis study, patients with diagnosis of septic shock were included which were admitted to ICU during December 2021-June 2022, mortality risk variables were studied, reason for ICU discharge, sequential organ failure assessment scale (SOFA), assessment scale for severe and chronic diseases (APACHE), VO<sub>2</sub>max by Niels Uth formula VO<sub>2</sub>max = 15 x (maximum heart rate for age/basal heart rate). Sample size was calculated with expected proportion formula with a sample of n = 80. At admission, heart rate was identified to calculate VO<sub>2</sub>max based on the formula VO<sub>2</sub>max = 15 x (maximum heart rate for age/basal heart rate), then SOFA and APACHE II mortality scales were calculated, and subsequently follow-up assessment was performed 12 hours after diagnosis of septic shock, calculating VO<sub>2</sub>max, and outcome was followed up at discharge.

**Results:** a complete analysis was performed using the SPSS 22.0.0.0 statistical package. It was divided into two groups for analysis. One group consisted of patients who survived and were discharged due to improvement and the other consisted of patients who died. The analysis of VO<sub>2</sub>max at 12 hours was divided into two risk groups using 19 mL/kg/min as the cohort point. A significant statistical difference was found with a p of 0.001. Of the patients in the low-risk group, 44 (100% of the patients in this group) were discharged due to improvement, and of the patients in the high-risk group at 12 hours, 2.3% were discharged due to improvement and 42 patients were discharged due to death (97.7% of the patients in the high-risk group). With a 47% risk difference in risk of death by maintaining a VO<sub>2</sub>max below 19 mL/kg/min at 12 hours and a VO<sub>2</sub>max above 19 mL/kg/h has a 51% risk difference for patient survival, with a sensitivity of 100% and a specificity of 76% with an RR of 0.74 with a p of 0.001.

**Conclusion:** VO<sub>2</sub>max could be a useful tool to identify patients with adequate resuscitation. This study suggests that an increase in VO<sub>2</sub>max at 12 hours above 19 mL/kg/min represents adequate resuscitation with a decrease in mortality of the patient with septic shock.

**Keywords:** septic shock, VO<sub>2</sub>max, oxygen availability.

## RESUMO

**Introdução:** o choque séptico é um estado de desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no corpo, a desregulação aumenta o dano celular progressivo que termina na falência de múltiplos órgãos, conhecer e usar manobras preventivas permite evitar danos posteriores. O transporte de oxigênio apresenta tanto o componente de disponibilidade (DO<sub>2</sub>) quanto a taxa de consumo deste (VO<sub>2</sub>). A baixa disponibilidade de oxigênio é chamada de disoxia, e sua expressão clínica é a presença de disfunção de múltiplos órgãos. Pode ser devido ao suprimento inadequado de oxigênio ou a um defeito na utilização de oxigênio nas mitocondrias, o que é chamado de hipoxia citopática. O VO<sub>2</sub>max é a capacidade de transportar e consumir oxigênio durante um evento de estresse e pode ser uma ferramenta útil para a detecção precoce de pacientes com doenças mais graves.

**Objetivo:** determinar o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>) em pacientes com critérios de choque séptico hospitalizados na unidade de cuidados intensivos como preditor de mortalidade.

**Material e métodos:** estudo de coorte prospectivo unicêntrico e descritivo, foram incluídos pacientes com diagnóstico de choque séptico internados na unidade

\* Hospital de Especialidades No. 71. Torreón, Coahuila, México.

Recibido: 02/08/2022. Aceptado: 05/09/2022.

Citar como: Quezada RRI, Tapia PJG, Rodríguez GVH, Moran GE. VO<sub>2</sub>máx como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con choque séptico en unidad de terapia intensiva. Med Crit. 2023;37(3):166-177. <https://dx.doi.org/10.35366/111291>

de terapia intensiva no período de dezembro de 2021 a junho de 2022. Foram estudadas as variáveis de risco de mortalidade, motivo da alta da UTI, pontuação da escala de falha orgânica secuencial (SOFA), escala de avaliação de doenças graves e crônicas (APACHE),  $VO_2$  max pela fórmula de Niels Uth  $VO_2$  max =  $15 \times$  (frequência cardíaca máxima para a idade/frequência cardíaca basal). O tamanho da amostra foi calculado usando a fórmula da proporção esperada com uma amostra de  $n = 80$  no momento da admissão, a frequência cardíaca na admissão foi identificada para calcular o  $VO_2$  max com base na fórmula do  $VO_2$  max =  $15 \times$  (frequência cardíaca máxima para idade/frequência cardíaca inicial), posteriormente foram calculadas as escalas de mortalidade SOFA e APACHE II e a avaliação de acompanhamento foi realizada 12 horas após o diagnóstico de choque séptico, calculando o  $VO_2$  max e monitorando seu resultado na alta.

**Resultados:** realizou-se uma análise completa usando o pacote estatístico SPSS 22.0.0. Foi dividido em 2 grupos para análise. Um grupo formado pelos pacientes que sobreviveram e receberam alta por melhora e o outro pelos pacientes que faleceram. Na análise do  $VO_2$  max em 12 horas, dividiu-se em dois grupos de risco utilizando como ponto de coorte 19 mL/kg/min, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa com  $p$  de 0.001 dos pacientes que estão dentro do grupo de baixo risco grupo tiveram alta 44 pacientes por melhora equivalente a 100% dos pacientes deste grupo e dos pacientes que estavam no grupo de alto risco em 12 horas, obteve-se 1 alta por melhora equivalente a 2.3% e 42 pacientes tiveram alta por óbito equivalente a 97.7% dos pacientes do grupo de alto risco. Com uma diferença de risco de 47% no risco de morte ao manter um  $VO_2$  max abaixo de 19 mL/kg/min em 12 horas e um  $VO_2$  max acima de 19 mL/kg/h, há uma diferença de risco de 51% para a sobrevivência dos pacientes, com uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 76% com um RR de 0.74 com um  $p$  de 0.001.

**Conclusão:** o  $VO_2$  max pode ser uma ferramenta útil para identificar pacientes com ressuscitação adequada, este estudo sugere que o aumento do  $VO_2$  max em 12 horas acima de 19 mL/kg/min representa uma ressuscitação adequada com diminuição da mortalidade do paciente com choque séptico.

**Palavras-chave:** choque séptico,  $VO_2$  max, disponibilidade de oxigênio.

## Abreviaturas:

AMPc = adenosín monofosfato cíclico.

APACHE II = escala de evaluación de enfermedades graves y crónicas.

ASA = American Society of Anesthesiologists.

ATP = adenosín trifosfato.

CMS = Centers for Medicare and Medicaid Services.

DDVI = disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

DSVI = disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

PAM = presión arterial media.

SOFA = escala de evaluación de fallo orgánico secuencial.

TNF- $\alpha$  = factor de necrosis tumoral alfa.

UCI = unidad de cuidados intensivos.

$VO_2$  máx = consumo máximo de oxígeno.

VD = ventrículo derecho.

VI = ventrículo izquierdo.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida. Es causada por la desregulación de la respuesta del organismo a la infección.<sup>1</sup> Durante la sepsis se produce una respuesta simpática y parasimpática del organismo con el fin de mantener la homeostasia proporcionada por el sistema nervioso autónomo, la cual puede presentarse de segundos a minutos, y puede ser un signo temprano del decline inminente de la función cardíaca.<sup>2</sup>

### Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es una rama del sistema nervioso central que se encarga del control inconsciente

de las funciones fisiológicas vitales garantizando la homeostasia regulada por el hipotálamo, que actúa como integrador de las funciones automáticas. El sistema nervioso autónomo se divide en dos ramas principales: el sistema parasimpático y el simpático, ambos caracterizados por dos tipos de neuronas: fibras preganglionares y postganglionares. Una diferencia entre el sistema simpático y parasimpático es que las fibras preganglionares y postganglionares de los nervios parasimpáticos son exclusivamente colinérgicos, que activan receptores nicotínicos en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y postganglionares a una distancia corta en su órgano blanco, pero con receptores muscarínicos a nivel del órgano blanco.<sup>3</sup> En cuanto al sistema simpático, las neuronas presinápticas, neuronas que se originan de la médula espinal de la región toracolumbar, todas son colinérgicas y viajan al ganglio simpático paravertebral activando receptores nicotínicos en las sinapsis entre las neuronas preganglionares y postganglionares. Las neuronas postganglionares usualmente son largas, se extienden a través del cuerpo a la superficie del órgano blanco, son adrenérgicas y secretan norepinefrina en los receptores adrenérgicos del órgano blanco. En algunos casos éstas secretan epinefrina al torrente sanguíneo por la estimulación de la médula adrenal actuando como una hormona circulante.<sup>3</sup>

### Receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos sólo se encuentran en el sistema nervioso simpático, éstos se dividen en dos grupos: receptores alfa y receptores beta, los cuales a su vez se dividen en subgrupos y subclases. En el sistema cardiovascular, los receptores alfa 1 se localizan en los vasos sanguíneos y su activación es la que causa la vasoconstricción de los vasos sanguíneos; en cambio los receptores beta 1 y 2 se encuentran principalmente en el corazón en una proporción de 3:1 o 4:1, por lo que su estimulación regula el cronotropismo positivo, dromotropismo e inotropismo a nivel cardíaco. En cuanto a nivel vascular, los receptores beta 2 causan vasodilatación.<sup>4</sup> Los receptores adrenérgicos pasan frecuentemente por un proceso de desensibilización, un proceso que conduce a la reducción de la respuesta del receptor después de la estimulación prolongada. Este proceso representa una retroalimentación fisiológica importante para protegerse de la sobreestimulación del receptor. La desensibilización ocurre por tres mecanismos que inician posterior a la estimulación: la fosforilación, la endocitosis y la regulación a la baja.<sup>5</sup> Las células regulan su actividad adrenérgica en los primeros segundos usando la fosforilación de sus receptores adrenérgicos, lo que produce un desacoplamiento funcional del receptor activado de la proteína G. Esta respuesta en los receptores be-

taadrenérgicos está mediada por múltiples enzimas: proteína quinasa A, y proteína quinasa C, que actúan en los receptores activados y desactivados.<sup>6</sup> Por otro lado, los receptores de quinasa unida a proteína G fosforilan sólo los receptores agonistas ocasionando que posterior a su fosforilación el receptor adrenal se una a las beta-arrestinas, lo cual aumenta el desacoplamiento de los receptores a su unión en la proteína G promoviendo la endocitosis y posteriormente la degradación en lisosomas, proceso que ocurre en cuestión de minutos desde su inicio.<sup>7</sup> La regulación a la baja se produce posterior a horas de inicio de la activación de los receptores, durante ésta la codificación de receptores unidos a proteína G produce reducción de la eficacia del efecto beta-agonístico. Por último, estos receptores pueden desensibilizarse a través de fosfatasa y reciclarse nuevamente en la membrana celular.

### Mecanismo de regulación cardiovascular a corto plazo mediado por el sistema nervioso autónomo

Estos mecanismos tienen como objetivo principalmente mantener la presión arterial para conservar el flujo sanguíneo adecuado en los órganos principales y redistribuirlo a regiones específicas acorde a la demanda metabólica, ocurren desde segundos hasta minutos, incluyen reflejo de los barorreceptores arteriales, los barorreceptores cardiopulmonares y quimiorreceptores acompañados de mecanismos reguladores a largo plazo como el eje renina angiotensina aldosterona. Los barorreceptores arteriales es el mecanismo de regulación de la presión arterial a corto plazo más importante, conocidos como barorreceptores de alta presión, se localizan en el seno carotídeo y aórtico. La despolarización de estos barorreceptores se da por canales de iones mecano-sensibles, que permiten el paso de iones sodio y calcio de la terminal nerviosa.<sup>8</sup> El impulso nervioso de los barorreceptores se transmite por el núcleo del tracto solitario en la región medular del tallo cerebral a través de dos vías. Las señales transmitidas desde los barorreceptores carotídeos son transmitidas a través del nervio de Hering y el glosofaríngeo, las señales transmitidas por los barorreceptores aórticos pasan a través del nervio vago, la señal nerviosa es transmitida por el tracto del nervio solitario, el cual regula el flujo de actividad simpática y parasimpática del corazón y la circulación.<sup>3</sup> Un aumento en la presión arterial induce una inhibición del centro simpático con una disminución del flujo simpático al corazón y arterias, produciendo además una estimulación parasimpática con aumento de la actividad vagal al corazón, ocasionando un aumento de la presión arterial por modificación del tono vascular y de la regulación del gasto cardiaco, teniendo como resultado la vasodilatación de las venas y arteriolas y disminución de la frecuencia

cardiaca. Al disminuir la presión arterial se genera el efecto opuesto. La respuesta de estos barorreceptores no es constante y depende de la velocidad del cambio de la presión arterial ocasionando mayor respuesta en cambios agudos.<sup>8</sup>

### Barorreceptores cardiopulmonares

Los barorreceptores cardiopulmonares, también conocidos como receptores de volumen o receptores de baja presión, se encuentran en las aurículas, los ventrículos, arterias pulmonares y grandes venas sistémicas con la función de regular los cambios de presión arterial con base en cambios de volumen comúnmente asociados a cambios en el retorno venoso. La aurícula tiene receptores que responden a la fuerza de tensión durante la contracción auricular y receptores activados por el estiramiento durante el llenado auricular, la cual es transmitida por la vía del nervio vago, lo que disminuye la actividad simpática en el riñón y la aumenta en el nodo sinoauricular incrementando el flujo sanguíneo renal, la uresis y la frecuencia cardiaca.<sup>3</sup> Los barorreceptores cardiopulmonares también pueden disminuir la presión arterial al inhibir el centro vasoconstrictor y la liberación de la angiotensina aldosterona y vasopresina.<sup>8</sup>

### Quimiorreceptores

Localizados en la periferia en el arco aórtico y el cuerpo carotídeo y de manera esencial en el centro respiratorio a nivel de bulbo raquídeo se encargan de mantener el pH, la presión arterial de oxígeno y la presión arterial de dióxido de carbono. Responden a estímulos químicos, principalmente a hipercapnia en los quimiorreceptores centrales o hipoxia en los quimiorreceptores periféricos, lo que desencadena un aumento en el volumen tidal y en la frecuencia respiratoria a través de la señalización del nervio vago al núcleo del tracto solitario. El centro respiratorio a su vez estimula el centro vasomotor, lo que ocasiona aumento en la presión arterial por vasoconstricción, pero este reflejo tiene un efecto menor que el reflejo baroarterial.<sup>3</sup>

### CHOQUE SÉPTICO

El choque séptico es el tipo de choque que más se presenta en la UCI, es una patología con mortalidad mayor de 10%, la cual ha sido ampliamente estudiada. En octubre de 2015 el CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) de Estados Unidos describió la última definición de sepsis y choque séptico en su consenso de SEPSIS-3, en el cual se modificaron las definiciones de sepsis y choque séptico.<sup>9</sup> Con base en el SEPSIS-3 se definió sepsis como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respues-

ta desregulada del huésped contra la infección. Esta nueva definición enfatiza la primicia de la respuesta del huésped, la letalidad potencial y la necesidad de la identificación temprana de cualquier grado de falla orgánica.<sup>10</sup> La falla orgánica se puede identificar como un cambio agudo en el puntaje de SOFA de > 2 puntos consecuencia de la infección. Si se desconoce el puntaje de SOFA inicial, se puede asumir que el puntaje es cero en pacientes sin antecedentes de disfunción orgánica previa.<sup>10</sup> Un puntaje de SOFA mayor de 2 refleja un aumento en el riesgo de mortalidad de 10% en los pacientes con sospecha de infección hospitalizados, ya que éstos pueden empeorar de una disfunción mínima a una severa. Por lo que se debe realizar la intervención apropiada para tratar la causa en estos pacientes.<sup>10</sup> El SEPSIS-3 define choque séptico como un subtipo de sepsis en la que las anomalías subyacentes del metabolismo celular y las anormalidades circulatorias son lo suficientemente profundas para aumentar la mortalidad de manera sustancial. Se puede identificar con un constructo clínico de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener una presión arterial media > de 65 mmHg y que tiene un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dL) a pesar de la reanimación de volumen adecuada. Cumpliendo estos criterios la mortalidad hospitalaria aumenta hasta 40%.<sup>11</sup>

### Alteraciones cardiovasculares en la sepsis

El sistema cardiovascular desempeña un importante rol en la patogénesis de la sepsis. Durante los últimos 50 años, numerosos estudios han demostrado que la disfunción miocárdica es un hallazgo común en los pacientes con sepsis o choque séptico, aproximadamente 50% de los pacientes sépticos presentan signos de disfunción miocárdica.<sup>12</sup> La disfunción miocárdica asociada a la sepsis es un fenómeno descrito décadas atrás, suele aparecer precozmente en los pacientes con sepsis (24-72 horas).<sup>13</sup> Es un proceso transitorio y reversible. Puede persistir durante cuatro días y por lo regular se resuelve en un periodo de siete a 10 días, recuperándose la función cardiaca si el paciente sobrevive al cuadro. La disfunción miocárdica inducida por sepsis hace referencia a la disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica que puede afectar tanto al ventrículo izquierdo (VI) como al ventrículo derecho (VD) indistintamente o a ambos al mismo tiempo. Es un cuadro clínico caracterizado por disminución de la contractilidad ventricular global o segmentaria, disminución de la fracción de eyección, dilatación univentricular o biventricular y mala respuesta ventricular al aporte de volumen.<sup>14</sup> El reconocimiento temprano de la disfunción miocárdica es fundamental para la terapia adecuada en los pacientes sépticos.<sup>12</sup>

### Alteraciones hemodinámicas durante el choque séptico

El perfil hemodinámico de la sepsis y choque séptico se caracteriza inicialmente por componentes de choque hipovolémico, cardiogénico y distributivo. En las fases iniciales, el incremento de la permeabilidad capilar y la disminución del tono vasomotor resultan en una disminución del retorno venoso al corazón, lo que resulta igual en una disminución del gasto cardíaco. La respuesta hemodinámica normal debe ser el incremento del tono simpático, lo que resulta en taquicardia y restablecimiento de la presión arterial media (PAM). La restauración completa del tono vasomotor arterial no ocurre típicamente en la sepsis por la pérdida de la respuesta vascular. De esta forma, la normotensión puede preservarse sólo por un incremento significativo del gasto cardíaco y es muy importante considerar que la presencia de normotensión no asegura estabilidad hemodinámica.<sup>15</sup> La vasodilatación sistémica global de los vasos de resistencia de varios lechos vasculares en diferentes órganos agrava más la pérdida de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo inducida por la hipotensión. La habilidad del huésped para responder al insulto séptico con un incremento del gasto cardíaco se ve afectada por la liberación de citocinas secundaria a la respuesta inflamatoria por sepsis causando directamente depresión miocárdica. El resultado final de estos cambios es una disminución del volumen latido y la fracción de eyección.<sup>16</sup> La terapia con líquidos modifica este perfil hemodinámico. La administración de líquidos puede incrementar el retorno venoso compensando el incremento de fuga de líquidos y la capacitancia venosa. En las etapas tempranas de la sepsis, antes de la terapia hídrica, los pacientes pueden presentarse con un gasto cardíaco disminuido. La terapia hídrica por lo regular resulta en un estado hiperdinámico con un gasto cardíaco normal alto o elevado. La rápida restauración del déficit de líquidos no sólo modula la inflamación, sino además disminuye la necesidad de terapia con vasopresores o soporte inotrópico restaurando el gasto cardíaco. Si persistiese la hipotensión después de la restauración adecuada de la precarga del ventrículo izquierdo, ésta será dependiente del grado de disminución de las resistencias vasculares sistémicas y del daño de la contractilidad miocárdica.<sup>16</sup> La insuficiencia cardiovascular debida a la sepsis implica disfunción vascular periférica y disfunción miocárdica. La disfunción vascular periférica incluye dilatación venosa, vasodilatación arterial, alteración de la regularidad del flujo microcirculatorio capilar, inflamación del endotelio y la microcirculación, aumento de la permeabilidad de los vasos que conduce a edema tisular e hipovolemia intravascular. En este contexto la disfunción miocárdica se vuelve particularmente importante porque la disfun-

ción vascular periférica impone una demanda mucho mayor en el corazón.<sup>17</sup>

### Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) y diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI)

La contractilidad cardiaca alterada es el sello distintivo de la sepsis e implica disfunción biventricular caracterizada por dilatación cardiaca y disminución del volumen sistólico. La fracción ventricular izquierda es un índice dependiente de la carga y refleja el acoplamiento entre la postcarga ventricular izquierda y la contractilidad.<sup>17</sup> La disfunción sistólica ocurre entre 30 y 60% de pacientes, y no está claramente asociada con la mortalidad. La disfunción diastólica se informa en casi la mitad de los pacientes con sepsis y está fuertemente asociada con la mortalidad.

Clínicamente, la disfunción diastólica puede afectar el manejo del líquido, lo que requiere un enfoque más conservador.<sup>18</sup> La principal consecuencia fisiológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado, ya que está determinada principalmente por el llenado y por las propiedades pasivas de la pared del VI.<sup>19</sup> Se caracteriza por una alteración progresiva de la relajación y de la complianza del ventrículo izquierdo;<sup>20</sup> en los sobrevivientes estas anomalías se recuperan. La presencia de DDVI puede complicar el manejo hemodinámico de los pacientes con sepsis o choque séptico debido a la mala respuesta a la administración de fluidos en estos pacientes, el balance positivo de fluidos en la resucitación puede agravar la congestión y el edema pulmonares no cardiogénicos pudiendo empeorar también la hipertensión pulmonar y la hipoxia.

### Disfunción del ventrículo derecho

El ventrículo derecho tiene un patrón de respuesta caracterizado por disminución en su fracción de expulsión y dilatación. Se han descrito patrones de disfunción diastólica del ventrículo derecho caracterizados por tiempo de llenado retardado y baja correlación entre la presión de la aurícula y el ventrículo derechos.<sup>21</sup> La disfunción ventricular derecha se encuentra aproximadamente entre 30 y 50% de los pacientes con choque séptico, pudiendo presentarse de forma aislada o asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo; además puede ser dependiente de los parámetros ventilatorios y disminuye el retorno venoso.<sup>22</sup>

### Fisiopatología de la disfunción miocárdica séptica

La fisiopatología del choque séptico implica interacciones complejas entre patógenos y el sistema inmunológico del huésped.<sup>23</sup> El sistema cardiovascular desempeña un rol importante en la patogénesis de la sepsis

de acuerdo con la evidencia actual, generalmente se acepta que la disfunción miocárdica inducida por sepsis es una entidad compleja provocada por la adaptación dinámica del sistema cardiovascular al proceso de la enfermedad, la respuesta del huésped y los efectos de resucitación. La fisiopatología de esta entidad es multifactorial e incluye mecanismos sistémicos, celulares y extracelulares como inadecuada distribución del flujo coronario, daño miocárdico, activación del complemento, falla en la contractibilidad cardiaca, activación del factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-1B, alteración en el acoplamiento del calcio y citopatía hipóxica producida por disfunción mitocondrial.<sup>24</sup>

### Cambios metabólicos

Durante las etapas iniciales de la sepsis severa, el consumo de oxígeno miocárdico se encuentra aumentado hasta en 30%. Sin embargo, una vez que aparecen las disfunciones orgánicas el consumo de oxígeno y la tasa metabólica basal se encuentran disminuidos y la presión parcial de oxígeno tisular aumenta. El corazón séptico presenta una disminución en la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. Existe además acumulación intracitoplasmática de glicógeno y lípidos en pacientes que no sobreviven la sepsis. Durante la sepsis el cardiomiocito es capaz de usar el lactato como sustrato energético.<sup>21</sup>

### Factores depresores miocárdicos

Los mediadores inflamatorios circulantes que ocasionan depresión miocárdica en choque incluyen el grupo de las prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, histamina y endorfinas. Sin embargo, las sustancias más activas en este proceso incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 beta (IL-1).<sup>25</sup> Experimentalmente, los niveles elevados de TNF- $\alpha$  producen fiebre, acidosis láctica, coagulación intravascular diseminada, daño pulmonar agudo y muerte, siendo los efectos cardiovasculares similares a la clínica del choque séptico. En un estudio realizado por Weisensee y colaboradores se observó que al administrar TNF- $\alpha$  en tejido miocárdico humano o animal in vitro o in vivo, el resultado era una depresión contráctil dependiente de la concentración y al retirar el TNF- $\alpha$  del suero de los pacientes con choque séptico, se eliminaba parcialmente el efecto depresor miocárdico.<sup>25</sup>

### ALTERACIÓN EN LA REGULACIÓN AUTONÓMICA

El sistema adrenérgico es un modulador clave en la función orgánica y en la homeostasis cardiovascular, pudiendo ser un interesante método terapéutico en el

choque séptico El sistema nervioso autónomo desempeña un rol importante en la sepsis. Algunos estudios indican que la sepsis induce alteración en la regulación autonómica, incluyendo apoptosis neuronal y glial dentro del centro autónomo cardíaco; además, los niveles plasmáticos elevados de catecolaminas reducen la variabilidad de la frecuencia cardíaca y disminuyen la respuesta cardíaca de las catecolaminas intrínsecas, pudiendo contribuir a la miocardiopatía séptica. La disfunción autonómica puede ocurrir por daño en señales nerviosas tanto simpáticas como vagales; se ha observado una reducción en el tono vagal y sobreestimulación simpática, lo que contribuye a un incremento en la respuesta inflamatoria.<sup>26</sup> Los cardiomiocitos contienen receptores beta 1-adrenérgicos, los cuales se encuentran acoplados a las proteínas G que estimulan la transmisión de señales. La unión de un ligando al receptor activará la enzima adenilciclasa a través de la proteína G acoplada. Las catecolaminas son ligandos para estos receptores beta 1-adrenérgicos y en consecuencia, activan la adenilciclasa. Esta enzima transforma el ATP (adenosín trifosfato) en adenosín monofosfato cíclico (AMPC), y en su turno activa la proteína cinasa A, la cual fosforila enzimas clave que finalmente estimulan tanto la contractibilidad como la frecuencia cardíaca.<sup>27</sup> Algunos estudios indican que la capacidad de respuesta miocárdica a las catecolaminas en sepsis puede ser atribuida a la subregulación de receptores adrenérgicos y señales por receptor. Además, los adrenoreceptores beta 3 con que median un aumento de la respuesta inotrópica negativa a los agonistas se encontraron regulados al alza durante la sepsis, lo que sugiere que la activación de beta 3-adrenoreceptores por catecolaminas puede contribuir a la disfunción miocárdica en sepsis.

### REGULACIÓN CARDIOVASCULAR MEDIADA POR SISTEMA AUTÓNOMO NERVIOSO EN EL CHOQUE SÉPTICO

#### Sobreestimulación simpática

En pacientes con choque séptico la regulación cardiovascular es responsable de contrarrestar la hipotensión por el estrés inducido por la disregulación inmunológica choque séptico. La respuesta normal de compensación es el aumento del flujo simpático del corazón y vasos periféricos para aumentar cifras de presión arterial. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto, pero la activación excesiva de estimulación no controlada y la prolongada activación del sistema simpático central o inapropiada regulación a la baja del sistema parasimpático es la clave del mecanismo de daño en choque séptico.<sup>28</sup> El choque séptico es uno de los estímulos más potentes de estimulación simpática documentada por la elevación de catecola-

minas, por ejemplo, la concentración plasmática de epinefrina y norepinefrina. La elevación persistente se ha relacionado a mayor mortalidad en choque séptico.<sup>29</sup> El daño por la elevación de catecolaminas persistente se da por la vulnerabilidad del órgano a la sobreestimulación, por ejemplo, el corazón que tiene abundantes receptores betaadrenérgicos parece ser el más susceptible a la sobreestimulación simpática causando taquicardia isquemia miocárdica, vasoespasmo, disfunción diastólica y apoptosis.<sup>4</sup> Además de la sobreestimulación del sistema nervioso central, es distribuida por los mediadores inflamatorios durante la sepsis y el choque séptico, con disfunción de la vía aferente, central y eferente, incluyendo una desmielinización masiva de los receptores adrenérgicos. Se ha demostrado que la liberación de citocinas proinflamatorias y la sobreproducción de óxido nítrico ocasionan un efecto de regulación a la baja de los receptores adrenérgicos,<sup>30</sup> incluyendo los receptores beta 1 adrenérgicos cardíacos, a los que se les puede atribuir la disminución de la respuesta cardiovascular a la estimulación adrenérgica comúnmente observada en el choque séptico.<sup>31</sup> La regulación a la baja del gen del receptor alfa adrenérgico tipo 1 ha sido demostrado in vivo e in vitro como resultado de la liberación de citoquinas proinflamatorias asociadas con la falla circulatoria presentada en el choque séptico.<sup>32</sup> La disregulación de los quimiorreceptores del sistema nervioso autónomo ocurre en la sepsis, esto se ha comprobado in vitro y en experimentos animales, donde reportan que los mediadores inflamatorios activan los quimiorreceptores en las células del glomus de los cuerpos carotídeos ocasionando un aumento excesivo en la actividad respiratoria, lo que explica por qué la frecuencia respiratoria aumentada es un signo característico del inicio de la sepsis.<sup>33</sup> La comunicación continua entre todos los órganos vitales está garantizada a través de señales neuronales mediadas por el sistema nervioso autónomo, lo que permite una adaptación constante a las diferentes condiciones fisiológicas y patológicas. En el trabajo fundamental de Godin y Buchman<sup>34</sup> esta comunicación se consideró en términos de «osciladores acoplados»: es decir, los órganos vitales podrían verse como osciladores biológicos que están acoplados entre sí. La abrumadora reacción inflamatoria asociada con la sepsis interrumpe esta comunicación al iniciar el desacoplamiento de estos osciladores. La progresión a falla orgánica múltiple puede afectar un desacoplamiento progresivo adicional que se vuelve irreversible, mientras que la recuperación puede estar relacionada con la restauración del acoplamiento del oscilador. Las toxinas bacterianas y los mediadores de sepsis inflamatoria pueden alterar los reflejos neurales y en consecuencia, causar el desacoplamiento de estas conexiones interorgánicas.<sup>35</sup> Sin embargo, el

mecanismo exacto responsable de esta disfunción autonómica no se ha determinado, y no está claro si se debe a una reducción en la actividad vasomotora central, a la transmisión neuroefectora periférica alterada o a la capacidad de respuesta deprimida del órgano diana como resultado de la desensibilización. Varios estudios documentaron cómo el reflejo barométrico a menudo desempeña el papel principal impulsor de este desequilibrio autonómico. De hecho, en modelos animales de choque séptico, la función reducida de barorreflejo se ha asociado con tiempos de supervivencia reducidos.<sup>36</sup> La disfunción relacionada con la sepsis de la regulación de la presión arterial puede involucrar el arco barorreflejo en varios niveles, incluyendo: a) una reducción en la sensibilidad del barorreceptor, b) un cambio en el punto de referencia barorreflejo a niveles más bajos de presión arterial con actividad simpática eferente deteriorada; c) reducción de la capacidad de respuesta del órgano diana.<sup>36</sup> Ramchandra y colaboradores estudiaron los cambios en la actividad simpática regional después de la infusión de *E. coli* en ovejas conscientes, observaron un aumento en la actividad simpática en el corazón altamente correlacionado con el aumento en la frecuencia cardíaca, y una disminución transitoria en la actividad simpática renal durante las primeras tres horas después de la infusión seguida de un aumento sostenido.<sup>37</sup> Vayssettes y colaboradores también observaron una fuerte correlación entre el aumento de actividad simpática renal y la taquicardia en ratas anestesiadas después de la infusión de lipopolisacáridos de *Escherichia coli*. Por el contrario, la denervación arterial del barorreceptor tuvo un efecto mínimo en el aumento de la actividad simpática renal inducido por la infusión de lipopolisacáridos.<sup>38</sup>

### Reflejo inflamatorio

El término «reflejo inflamatorio», o a veces «respuesta colinérgica antiinflamatoria», destaca la creciente conciencia de que el sistema nervioso parasimpático regula la respuesta inflamatoria en tiempo real al inhibir la activación de macrófagos tisulares,<sup>39</sup> al igual que controla la frecuencia cardíaca y otras funciones vitales. Brevemente, las señales eferentes en el nervio vago conducen a la liberación de acetilcolina en los órganos diana del sistema reticuloendotelial como el hígado, el corazón, el bazo y el tracto gastrointestinal. Dentro de estos órganos, la acetilcolina interactúa con sus receptores nicotínicos en los macrófagos tisulares para inhibir la liberación adicional de TNF- $\alpha$ , interleucina 1, grupo de alta movilidad B1 y otras citoquinas proinflamatorias. Es importante destacar que esta estimulación colinérgica de los macrófagos no reduce la liberación de citoquinas antiinflamatorias, por ejemplo, IL-10.<sup>40</sup>

### Índices de disfunción autonómica

Las herramientas clínicas que se pueden utilizar para caracterizar la disfunción autonómica incluyen la variabilidad de frecuencia cardíaca, la variabilidad de presión arterial, la sensibilidad al barorreflejo y con menos frecuencia, la sensibilidad a los quimiorreflejos.<sup>41</sup> Se ha demostrado que una reducción en la variabilidad fisiológica medida con los índices estándar de variabilidad de frecuencia cardíaca, variabilidad de presión arterial y el índice sensibilidad al barorreflejo está directamente correlacionada con la gravedad y la mortalidad del choque séptico en varios estudios experimentales.<sup>42</sup> Se ha documentado una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y una actividad vagal comprometida a nivel cardíaco en pacientes con choque séptico. La asociación entre la inflamación y la variabilidad de frecuencia cardíaca se ha investigado en un modelo de endotoxemia en roedores. Los autores informaron que la elevación de citoquinas inducida por lipopolisacáridos estaba estrechamente relacionada con los cambios de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, ya que los principales picos de citoquinas fueron concomitantes con la depresión máxima de variabilidad de frecuencia cardíaca.<sup>43</sup> En otro estudio, los altos niveles de catecolaminas circulantes reportados en el choque séptico se correlacionaron inversamente con los índices de variabilidad de frecuencia cardíaca.<sup>42</sup> Las explicaciones para este problema pueden ser que, de manera similar a la situación en pacientes con insuficiencia cardíaca, el alto impulso simpático puede conducir a la saturación de los sistemas oscilatorios de baja frecuencia, o que las concentraciones excesivas de catecolaminas circulantes pueden comprometer el control autónomo central.<sup>42</sup>

### CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO (VO<sub>2</sub>MÁX)

El oxígeno se transporta y almacena a nivel mitocondrial donde se realiza y lleva a cabo la respiración celular para producir energía.<sup>44</sup> Cuando se tienen alteraciones del intercambio de éste, habrá daño a nivel celular; conocer y utilizar maniobras preventivas permite evitar el daño posterior.<sup>45</sup> La tasa de transporte de oxígeno desde los capilares sistémicos hacia los tejidos se denomina captación de oxígeno. El transporte de oxígeno presenta el componente de aporte (DO<sub>2</sub>) y la tasa de consumo de éste (VO<sub>2</sub>). Cuando tenemos una adecuada captación a los tejidos, la glucosa se oxida por completo y el producto neto es de 36 moléculas de adenosín trifosfato (ATP) como resultado. Sin embargo, cuando la captación es inadecuada, habrá vías alternas de metabolismo con producción de dos moléculas de ATP.<sup>46</sup> La disponibilidad baja de oxígeno se denomina disoxia, y su expresión clínica es la presencia de dis-

función multiorgánica. Se puede deber a un aporte de oxígeno inadecuado o bien a un defecto en la utilización de oxígeno en las mitocondrias, el cual se denomina hipoxia citopática.<sup>47</sup> El  $VO_2$  máx es la capacidad de transportar y consumir oxígeno durante un evento de estrés.<sup>48</sup> El promedio de  $VO_2$  máx en la población general es de 24 mL/kg/min.<sup>49</sup> Por lo tanto, se infiere que el  $VO_2$  máx podría ser un marcador útil y sobre todo rápido de hipoxia tisular en estado de choque, y de igual forma un predictor eficaz de mortalidad en estos pacientes.<sup>50</sup> El oxígeno es transportado desde el medio exterior hasta la mitocondria mediante mecanismos de difusión y convección, presenta limitaciones de forma particular por estructuras como capilares y músculo que regulan el consumo máximo de oxígeno para sostener el metabolismo aeróbico constante.<sup>51</sup> Los cambios presentes en choque séptico incluyen alteraciones en la macrocirculación y microcirculación, por lo que las metas tempranas de reanimación tienen el objetivo de restaurar y mejorar la perfusión a nivel de los tejidos.<sup>52</sup> El consumo máximo de oxígeno es un parámetro para evaluar la fisiología cardiorrespiratoria del ejercicio, su medición requiere de laboratorios especiales y personal especializado. El Colegio Americano de Tórax recomienda la prueba de ejercicio cardiopulmonar para su evaluación, además de predictor y valoración prequirúrgica en cirugía cardiorrespiratoria.<sup>53</sup> La primera publicación que utiliza el  $VO_2$  máx como predictor de mortalidad perioperatoria fue la de Bolliger y colaboradores en 1995 en resección pulmonar reportando un valor de sensibilidad de 50% y especificidad de 98%.<sup>54</sup> En 2001 Cabezas, GA utilizó el  $VO_2$  máx como predictor de complicaciones quirúrgicas en pacientes de cirugía abdominal electiva comparado contra las escalas de ASA y Goldman III donde concluyó: el  $VO_2$  máx presentó una capacidad de predecir complicaciones postoperatorias mayor que ASA y Goldman III, con un «Odds Ratio» de 3, RR de 2.38, sensibilidad de 42.85%, especificidad de 80%, valor predictivo positivo de 33% y valor predictivo negativo de 85.7%.<sup>55</sup> En 2011 M Licker publicó un estudio donde se utilizó el  $VO_2$  máx como predictor para complicaciones cardiovasculares y pulmonares de pacientes sometidos a cirugía por cáncer pulmonar, donde reportó que el  $VO_2$  máx como predictor de complicaciones cardiovasculares con área bajo la curva de 0.73, sensibilidad de 75%, especificidad de 61%, un valor de p de 0.0001 y para complicaciones pulmonares presenta un área bajo la curva de 0.72 con sensibilidad de 56% y especificidad de 86%, con un valor de p de 0.0001.<sup>56</sup> El  $VO_2$  anormalmente bajo representa una oxigenación tisular inadecuada, como lo confirma la elevación eventual de las concentraciones sanguíneas de lactato. Esto indica que el  $VO_2$  puede ser un marcador más sensible de oxigenación tisular inadecuada que la concentración de lactato sérico.<sup>57</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** análisis de cohorte prospectivo unicéntrico y descriptivo.

**Universo de trabajo:** pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos adultos de diciembre de 2021 a junio de 2022.

**Población de estudio:** pacientes que ingresan a la unidad de cuidados intensivos adultos de diciembre de 2021 a junio de 2022 con diagnóstico de choque séptico.

**Periodo de estudio:** diciembre de 2021-junio de 2022.

**Tamaño de muestra:** para probar la hipótesis de que el consumo máximo de oxígeno al ingreso a la UCI es un predictor de mortalidad en pacientes en estado de choque séptico, se empleó la fórmula para comparar una proporción conocida con una que se va a estimar, las proporciones para comparar son: las sensibilidades de nuestra prueba de referencia para predicción de mortalidad en pacientes en estado de choque séptico. En este caso consideramos como estándar de oro la clasificación de SOFA de acuerdo con lo reportado en la literatura con una sensibilidad de 71%,<sup>58</sup> esperamos que la sensibilidad del  $VO_2$  máx será de 80% con una significancia de  $1-\alpha = a$  95% y poder de  $1-\beta = a$  80%.

**Tipo de muestreo:** no probabilístico de casos consecutivos.

**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años, pacientes que ingresen a la unidad de cuidados intensivos adultos, pacientes que integren diagnóstico de choque séptico de cualquier foco con base en criterios diagnósticos de SEPSIS-3, pacientes con estancia en UCI de al menos 12 horas posterior a diagnóstico de choque séptico.

**Criterios de exclusión:** pacientes con antecedentes de trastornos de conducción previo a hospitalización, pacientes que utilicen antiarrítmicos previo a hospitalización, portadores de marcapasos previo al ingreso, pacientes con estancia intrahospitalaria en UCI menor de 12 horas posterior a diagnóstico de choque séptico.

**Criterios de eliminación:** pacientes cuyos familiares soliciten su traslado a otra unidad o que sean egresados por alta voluntaria.

## RESULTADOS

Se recolectaron y analizaron 87 pacientes con diagnóstico de choque séptico, los cuales ingresaron a la UCI, a su ingreso se tomó la frecuencia cardiaca por telemetría con un monitor Dräger Solución Infinity Omega-S, se registró la frecuencia cardiaca al momento de su ingreso y se calculó el  $VO_2$  máx por fórmula de Uth y Neils y se realizó una segunda toma de frecuencia cardiaca para el cálculo del  $VO_2$  máx nuevamente a las 12 horas de evolución y se observó la evolución del paciente hasta su egreso de la UCI, a continuación se presentan los siguientes resultados:



**Análisis univariado:** características de la población de estudio: se registraron 87 pacientes que ingresaron a UCI de octubre de 2021 a julio de 2022 con diagnóstico de choque séptico, de los cuales no se contó con pérdidas del seguimiento de ningún paciente.

Se tomaron las características demográficas de la población de estudio y se analizó por rangos intercuartil, encontrando una edad media de 58 años (36-69 años), una presión arterial media de 54 mmHg (49-60 mmHg), un puntaje de escala de SOFA de nueve puntos (de seis a 14 puntos), un puntaje de escala APACHE de 16 puntos (de ocho a 33 puntos) con una creatinina de 0.86 g/dL (0.5-1.4 g/dL) con una índice de Kirby de 166% (95-200).

En cuanto a las variables de estudio, se encontró en la población de estudio una frecuencia cardiaca inicial con una media de 113 latidos por minuto con una desviación estándar de ± 17 latidos.

Y a las 12 horas de evolución con una media de 96 con una desviación estándar de ± 26, un VO<sub>2</sub>máx inicial con una media de 22 mL/kg/min, una desviación estándar de ± 3, un VO<sub>2</sub>máx 30 mL/kg/min y una desviación estándar de ± 30.

En cuanto al motivo de egreso, se observó que de los 87 pacientes se egresaron de la UCI por mejoría a 45 (51%) de la población de estudio y 42 defunciones (49%) de la población (Tabla 1).

**Análisis bivariado:** se realizó el análisis del VO<sub>2</sub>máx y el motivo de egreso del paciente, se dividió en grupos de riesgo por área bajo la curva para determinar un punto de cohorte de 19 mL/kg/min, con una sensibilidad

de 100% y una especificidad de 76%, dividiéndose en dos grupos: un grupo de alto riesgo, los cuales cuentan con un VO<sub>2</sub>máx < 19 mL/kg/min y un grupo de bajo riesgo con un VO<sub>2</sub>máx > 19 mL/kg/min.

Se realizó el estudio bivariado de los grupos de VO<sub>2</sub>máx al ingreso y a las 12 horas y el motivo de egreso por medio de  $\chi^2$ .

En el análisis de  $\chi^2$  se observó al momento de su ingreso con una diferencia significativa con una p de 0.001 en los pacientes con bajo y alto riesgo, de los pacientes de bajo riesgo 14 equivalente a 100% de los pacientes en este grupo se egresaron de la UCI por mejoría, y de los pacientes con alto riesgo 31 equivalente a 42.5% de los pacientes en este grupo se egresaron por mejoría, y 24 pacientes equivalente a 57.5% se egresaron por defunción.

En el análisis del VO<sub>2</sub>máx a las 12 horas se encontró de manera similar diferencia estadística significativa con una p de 0.001, de los pacientes que se encuentran dentro del grupo de bajo riesgo se egresaron por mejoría 44 equivalente a 100% de los pacientes de este grupo, y de los pacientes que se encontraban en el grupo de alto riesgo a las 12 horas se obtuvo un egreso por mejoría equivalente a 2.3%, y 42 pacientes egresados por defunción equivalente a 97.7% de los pacientes en el grupo de alto riesgo.

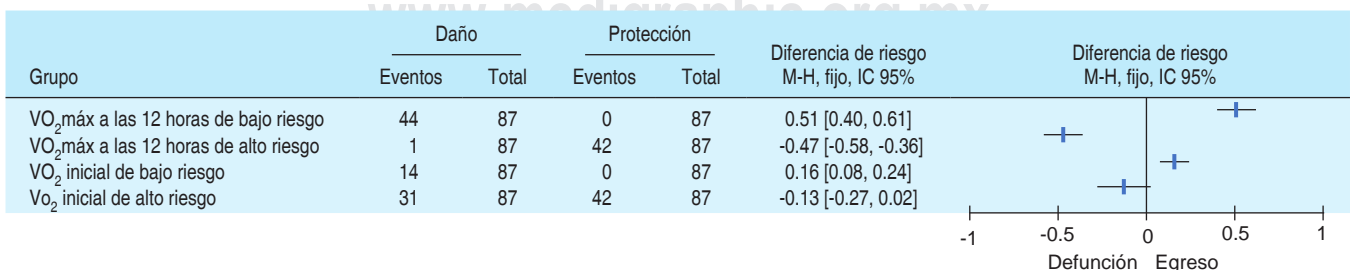
### DISCUSIÓN

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 debido a que originalmente se utilizaba como prueba de función cardiorrespiratoria en deportistas utilizando equipo de difícil acceso no disponible en la mayoría de las unidades hospitalarias. Por ende, la adaptación en múltiples ocasiones de una fórmula para la estimación del VO<sub>2</sub>máx ha sido objeto de diversos estudios.

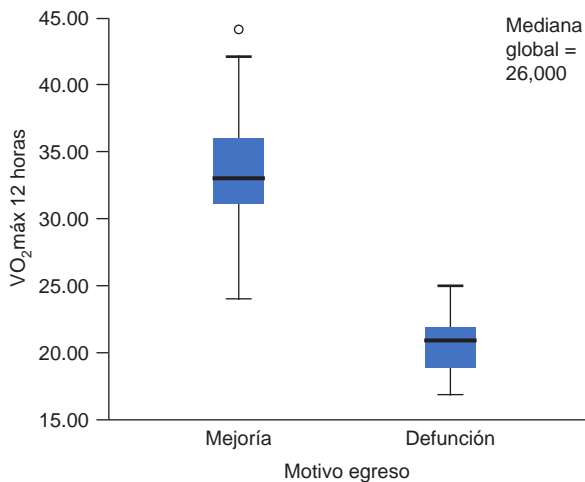
El consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub>máx) inicialmente fue utilizado por el Colegio Americano de Tórax

**Tabla 1:** Relación de  $\chi^2$  de VO<sub>2</sub>máx a las 12 horas y motivo de egreso dividido en grupos de riesgo (valor de cohorte VO<sub>2</sub>máx bajo riesgo  $\geq$  19 mL/kg/min VO<sub>2</sub>máx de alto riesgo < 19 mL/kg/min).

VO <sub>2</sub> máx a las 12 horas	Motivo de egreso mejoría n (%)	Motivo de egreso defunción n (%)	Chi cuadrada
Bajo riesgo	44 (100.0)	0	0.001
Alto riesgo	1 (2.3)	42 (97.7)	0.001



**Figura 1:** Diferencia de riesgos del VO<sub>2</sub>máx inicial y a las 12 horas dividido en grupos de riesgo (valor de cohorte VO<sub>2</sub>máx bajo riesgo  $\geq$  19 mL/kg/min y VO<sub>2</sub>máx de alto riesgo < 19 mL/kg/min) y motivo de egreso.



**Figura 2:** Prueba U de Mac-Whitney del  $VO_2$  máx a las 12 horas y motivo de egreso.

como parámetro predictor en la evaluación prequirúrgica de cirugía cardiotorácica mediante pruebas de ejercicio y función cardiopulmonar para predecir complicaciones postquirúrgicas si se encontraba en un valor debajo de 10 mL/kg/min, demostrando el rol del consumo de oxígeno en situaciones de estrés.

En nuestro estudio se utilizó este concepto como base para predecir mortalidad en pacientes en estado de choque séptico, con base en las revisiones bibliográficas encontradas en nuestra investigación se logró confirmar la relación del  $VO_2$  máx con las escalas establecidas de mortalidad SOFÁ y APACHE II.

Se utiliza una forma sencilla de calcular el  $VO_2$  mediante la fórmula de  $VO_2$  máx de Uth y Neils calculada en relación con la frecuencia cardiaca tomando en cuenta los factores de edad como modificadores de la respuesta metabólica al estrés y la reserva metabólica funcional de los pacientes.

En nuestros análisis estadísticos identificamos como punto de corte del valor de  $VO_2$  máx de 19 mL/kg/min con una sensibilidad de 100%, una especificidad de 76% y una diferencia de riesgo de 0.51 para el egreso del paciente con  $VO_2$  máx mayor de 19 mL/kg/min (Figura 1) en comparación con la bibliografía que describe una sensibilidad de 70% y una especificidad de 70%, aunque este estudio se realizó en pacientes con cualquier estado de choque y nuestra población es exclusiva de choque séptico.

Con base en la bibliografía, en 2017 Montelongo A y colaboradores realizaron una comparación del  $VO_2$  máx en pacientes con choque séptico utilizando el  $VO_2$  como reflejo de una reanimación óptima a las 24 horas de evolución, encontrando como meta de una reanimación óptima un  $VO_2$  máx mayor de 25 mL/kg/min. En nuestro estudio se observó que pacientes cuyo  $VO_2$  máx era inferior a este punto de corte se relacionaban con la defunción de una manera estadísticamente significativa.

En nuestra población se detectó una relación del  $VO_2$  máx con la mortalidad del paciente con una diferencia de riesgo, se observó una relación del  $VO_2$  máx con las escalas de mortalidad de SOFÁ y APACHE II en cuanto a la predicción de mortalidad a las 12 horas de evolución de nuestros pacientes.

En nuestro estudio se observó que pacientes con aumento de  $VO_2$  máx basal a las 12 horas por arriba de 19 mL/kg/min se relacionan con menor mortalidad, lo que se correlaciona con una reanimación óptima del paciente (Figura 2).

## CONCLUSIONES

Con base en este estudio podemos concluir que el consumo de oxígeno es un parámetro fundamental en la fisiopatología del estado de choque, la fórmula de Uth y Neils modificada es una herramienta accesible en cualquier unidad hospitalaria para estimar mortalidad en pacientes con choque séptico.

Se utiliza este parámetro desde el ingreso del paciente como método de triaje para la toma de decisiones en el tratamiento oportuno, con el fin de usar de manera óptima los recursos que se encuentran disponibles en pacientes con un  $VO_2$  máx menor de 19 mL/kg/min, debido a que se ha visto mejoría en la mortalidad cuando se logra aumentar el  $VO_2$  máx por arriba de 19 mL/kg/min a las 12 horas de evolución.

## REFERENCIAS

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
2. De Pasquale M, Moss TJ, Cerutti S, et al. Hemorrhage prediction models in surgical intensive care: bedside monitoring data adds information to lab values. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017;21(6):1703-1710.
3. Hall JE. Guyton and hall textbook of medical physiology, 3th ed. Elsevier: Saunders; 2011.
4. Belletti A, Landoni G, Lomivorotov VV, et al. Adrenergic downregulation in critical care: molecular mechanisms and therapeutic evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(4):1023-1041.
5. Vasudevan NT, Mohan ML, Goswami SK, Naga Prasad SV. Regulation of  $\beta$ -adrenergic receptor function: an emphasis on receptor resensitization. *Cell Cycle.* 2011;10(21):3684-3691.
6. Rockman HA, Koch WJ, Lefkowitz RJ. Seven-transmembrane-spanning receptors and heart function. *Nature.* 2002;415(6868):206-212.
7. Ferguson SS. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol Rev.* 2001;53(1):1-24.
8. Chapleau MW, Li Z, Meyrelles SS, Ma X, Abboud FM. Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;940:1-19.
9. Rubulotta FM, Ramsay G, Parker MM, et al. An international survey: public awareness and perception of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37(1):167-170.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

11. Kalantari A, Mallemat H, Weingart SD. Sepsis definitions: the search for gold and what CMS got wrong. *West J Emerg Med.* 2017;18(5):951-956. doi: 10.5811/westjem.2017.4.32795.
12. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res.* 2016;3:30.
13. Sevilla R, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido J. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29:495-499.
14. Romero M Del C, Cabrera A, Villagómez A, Méndez R, Guzmán R, Solache G. Disfunción ventricular asociada a sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2009;23(1):10-15.
15. Rhodes A, Evans Le, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
16. Vincent JL. The cardiovascular management of sepsis. year book of intensive care and emergency medicine. Germany. Springer. 2008.
17. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(4):292-299.
18. Andresen M, Regueira T. Disfunción miocárdica en la sepsis. *Rev Med Chile.* 2010;138:888-896.
19. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
20. Suarez JC, Lopez P, Mancebo J, Zapata L. diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Med Intensiva.* 2016;40(8):499-510.
21. Peña-Juarez RA, Garrido-García LM, Zapata-Martínez SG. miocardiopatía séptica en pacientes pediátricos: fisiopatología y presentación clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2018;18(3):179-189. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2018.02.004>
22. Fenton KE, Parker M. cardiac function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med.* 2016;37:289-298.
23. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016;4:22.
24. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: ¿more question than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:526-535.
25. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer Jh, Parker M, Netanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest.* 1985;76:1539-1553.
26. Baliya TM, Lowry SF. Lipopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:248-253.
27. Li J, Carr B, Goyal M, Gaieski DF. Sepsis: the inflammatory foundation of pathophysiology and therapy. *Hosp Pract (1995).* 2011;39(3):99-112.
28. Ferreira JA, Bissell Bd. Misdirected sympathy: the role of sympatholysis in sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med.* 2018;33:74-86.
29. Ostrowski SR, Gaini S, Pedersen C, Johansson PI. Sympathoadrenal activation and endothelial damage in patients with varying degrees of acute infectious disease: an observational study. *J Crit Care.* 2015;30:90-96.
30. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:917-922.
31. Rudiger A. Beta-block the septic heart. *Crit Care Med.* 2010;38:s608-612.
32. Schmidt C, Kurt B, Holcherl K, Bucher M. Inhibition of NF-kappaB activity prevents downregulation of alpha1-adrenergic receptors and circulatory failure during CLP-induced sepsis. *Shock.* 2009;32:239-246.
33. Ackland GL, Kazymov V, Marina N, Singer M, Gourine AV. Peripheral neural detection of danger-associated and pathogen-associated molecular patterns. *Crit Care Med.* 2013;41:e85-92.
34. Godin PJ, Buchman Tg. Uncoupling of biological oscillators. *Crit Care Med.* 1996;24:1107-1116.
35. Sharshar T, Gray F, De La Grandmaison GI, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet.* 2003;362:1799-1805.
36. Nardocci G, Martin A, Abarzúa S, et al. Sepsis progression to multiple organ dysfunction in carotid chemo/baro-denervated rats treated with lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.* 2015;278:44-52.
37. Ramchandra R, Wan L, Hood Sg, Frithiof R, Bellomo R, May CN. Septic shock induces distinct changes in sympathetic nerve activity to the heart and kidney in conscious sheep. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2009;297:r1247-1253.
38. Vayssettes-Courchay C, Bouysset F, Verbeuren Tj. Sympathetic activation and tachycardia in lipopolysaccharide treated rats are temporally correlated and unrelated to the baroreflex. *Auton Neurosci.* 2005;120:35-45.
39. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2005;19:493-499.
40. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature.* 2002;420:853-859.
41. Bravi A, Longtin A, Seely AJE. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Biomed Eng Online.* 2011;10:90.
42. Jarkovska D, Valesova L, Chvojka J, et al. Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. *Front Physiol.* 2016;6:412.
43. Fairchild KD, Saucerman JJ, Raynor LL, et al. Endotoxin depresses heart rate variability in mice: cytokine and steroid effects. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2009;297:r1019-1027.
44. Venditti P, Di Stefano L, Di Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion.* 2013;13(2):71-82.
45. Gifford JR, Garten RS, Nelson AD, 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.
46. 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.
47. Fink MP. Cytopathic hypoxia. mitochondrial dysfunction as a mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2001;17:219-237.
48. Koutlianos N, Dimitros E, Metaxas T, Cansiz M, Deligiannis A, Koudi E. Indirect estimation of VO<sub>2</sub>max in athletes by ACSM's equation: valid or not? *Hippokratia.* 2013;17(2):136-140.
49. 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.
50. Bazerbashi H, Merriman KW, Toale KM, 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.
51. 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.
52. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J. Septic shock. *Lancet.* 2005;365(9453):63-78.
53. 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.
54. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(5):1472-1480. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735602.
55. Licker M, Schnyder JM, Frey JG, et al. Impact of aerobic exercise capacity and procedure-related factors in lung cancer surgery. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1189-1198. doi: 10.1183/09031936.00069910.

56. Cabezas GA, Meleán LM, Torrealba HE. Consumo máximo de oxígeno ( $vo_2$ max) para predecir riesgos postoperatorios en cirugía abdominal electiva. Revista de la Facultad de Medicina. 2001;24(2):163-171.
57. Astorino T, DeRevere J, Anderson T. Blood lactate concentration is not related to the increase in cardiorespiratory fitness induced by high intensity interval training. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(16):2845.
58. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine.

Crit Care Med. 1998;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.

**Patrocinios:** este proyecto se realizó con recursos propios del investigador principal.

**Conflicto de intereses:** no se tiene ningún conflicto de intereses con terceras personas.

*Correspondencia:*

**Ricardo Iván Quezada Rentería**

**E-mail:** ivanquezada.r@outlook.com