

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

Variables de hipo perfusión tisular y su relación con la mortalidad en pacientes con shock séptico admitidos al servicio de cuidados intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante los meses de enero 2003-abril 2006

TESIS

para obtener el título de Especialista en Medicina Intensiva

AUTOR

Guillermo Ángel Malpartida Sialer

ASESOR

Luis Enrique Paz Rojas

Lima – Perú

2006

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la oportunidad que me otorgó de servir a los demás a través de esta noble profesión.

A mis padres por todo lo que soy.
A Isabel, mi esposa, quien de forma constante me ha dado más de lo que jamás hubiera pedido.

A mis hijos, Andréé y Dayanna que son mi alegría de vivir.

A M. Mayorga por su sincero apoyo y amistad.

TITULO: VARIABLES DE HIPOPERFUSION TISULAR Y SU RELACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON SHOCK SEPTICO ADMITIDOS AL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN DURANTE LOS MESES DE ENERO 2003- ABRIL 2006.

AUTOR: DR. GUILLERMO ANGEL MALPARTIDA SIALER

ASESOR: DR. LUIS ENRIQUE PAZ ROJAS

RESUMEN:

Objetivo: Determinar la relación existente entre las variables de hipoperfusión tisular a la admisión y la mortalidad en pacientes con shock séptico atendidos en el servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de shock séptico admitidos al servicio de cuidados intensivos durante el periodo de Enero 2003 a Mayo 2006, que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Resultados: Durante el periodo del estudio se hospitalizaron 734 pacientes reclutándose a 75 pacientes, de los cuales 30 constituyeron el grupo de sobrevivientes y 45 el grupo de fallecidos. La edad promedio fue de 63,5 años. El sexo masculino prevaleció sobre el femenino, registrándose 46 varones (61,4 %) y 29 mujeres(38,6 %).

La tipo de infección más frecuentemente identificada correspondió al del aparato respiratorio con un 48,0 %, abdominal 29,3 %,urinario 10 %,piel 5 %, no determinado 5 %.

Los promedios de las variables estudiadas fueron: Lactato (6.141 ± 2.8321 mmol/l), déficit de base (-3.396 ± 3.8815 mmol/l), saturación venosa mixta (68.907 ± 4.0409 %), gradiente de CO₂ (8.640 ± 4.1773 mmHg), relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ (1.892 ± 1.0856).

El puntaje APACHE II promedio fue de $21,28 \pm 7.8853$ puntos.

La estancia promedio fue de 12,2 días.

Conclusiones:

En el presente estudio niveles de lactato superiores a 4 mmol/l, déficit de base por debajo de menos 4, gradiente de CO₂ >5 mmHg y una relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2 > 1.4$, alcanzaron una significativa correlación con la mortalidad (p=0.000). La inclusión del puntaje APACHE II en asociación con las mismas variables alcanzaron mayor significación estadística cuando este superaba los 20 puntos (p=000). En el análisis de correlaciones múltiples se observó que la gradiente de CO₂ y la relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ estuvieron fuertemente ligadas con la mortalidad respectivamente (p=0.000) .

Palabras clave: Hipoperfusion tisular, shock séptico, mortalidad.

INTRODUCCION

Shock Séptico, se ha constituido en los últimos años en una causa importante de Morbimortalidad en las Unidades de Cuidados Intensivos, constituyéndose al parecer de los entendidos en la enfermedad más prevalente en el campo de la Medicina Intensiva contemporánea. Recientemente se han llevado a cabo importantes estudios epidemiológicos que han dejado en claro la elevada incidencia y letalidad poblacional de la sepsis, habiéndose estimado que esta enfermedad es responsable de más muertes que el infarto de miocardio o el ictus y que los cánceres de mama, recto, páncreas y próstata, todos juntos (3,5,7).

La incidencia anual de sepsis es de 50-95 casos/100000, creciendo a un ritmo de 9% por año. Aproximadamente 9% de los pacientes con sepsis progresa a sepsis severa y 3% de estos experimenta Shock Séptico. La mortalidad global a 30 días en UCI es aprox. de 20% . Sin embargo la mortalidad a 30 días en la población con sepsis severa varía entre un 30-50% (3).

Actualmente Shock es mejor definido como la presencia de una inadecuada perfusión de órganos (5,10,15) que resulta de un desbalance entre la demanda y la cantidad de oxígeno que se oferta, originando de no corregirse una “deuda de oxígeno”, la misma que ha sido asociada a un incremento en la morbilidad -mortalidad (28,29,30).

Dicho balance se consigue gracias a la regulación del sistema circulatorio y a través de una serie de mecanismos compensadores que se ponen en juego a fin de mantener este fino equilibrio. Sin embargo cuando el organismo es incapaz de mantener dicho equilibrio se establece una serie de daños que comprometen la microcirculación (11,12,13,19).

Varios estudios han destacado la participación de algunas variables derivadas del oxígeno y del metabolismo celular, como marcadores tempranos de la perfusión / oxigenación

tisular en pacientes sépticos tomando hoy en día mayor importancia (8,9,14,28,29) dado que algunos signos tradicionalmente reconocidos como hipotensión, taquicardia, oliguria, confusión, extremidades frías, llenado capilar lento, añadidos a datos hemodinámicos como PAM, PVC y diuresis, fallan en detectar la denominada Hipoxia Tisular que finalmente lleva a disfunción de órganos (10,11,18), debiendo recurrir a su restablecimiento mediante la optimización del transporte de oxígeno (DO_2) a través del uso de fluidos, drogas vasoactivas, mantenimiento del gasto cardíaco, etc. y reduciendo el consumo de oxígeno (VO_2) utilizando para ello el soporte ventilatorio así como sedación y analgesia (15,16).

Por consiguiente, el punto central en la definición de shock lo constituye hoy en día la perfusión tisular en relación a las funciones celulares. Cerra, ha destacado en su definición la existencia de un desequilibrio entre el aporte y la demanda, término que goza de gran aceptación en la comunidad médica actual. Así, ante situaciones en que se requiera mantener las demandas energéticas el organismo se hace uso de sus reservas de oxígeno, sin embargo, debido a que el oxígeno no puede ser almacenado en el organismo para los momentos de necesidad incrementada, cuando las demandas continuas exceden el aporte, sobreviene el metabolismo anaerobio, se acumula ácido láctico y se acumula la deuda actual de oxígeno. Si la entrega de oxígeno se restaura y la deuda de oxígeno se repara antes de que haya injuria tisular, entonces es posible preservar la función orgánica. Sin embargo, si el periodo de isquemia se prolonga entonces puede resultar en daño irreversible (8,9,18,28,29,30).

Bajo condiciones fisiológicas normales, el consumo de oxígeno (VO_2) es independiente de la entrega de oxígeno (DO_2) y se mantiene sobre amplias variaciones en DO_2 debido a la reserva de oxígeno en la sangre. Mientras la entrega declina, el consumo de oxígeno se

preserva a través de mecanismos compensatorios, tales como un aumento en la extracción de oxígeno(29,30,31).

Si la entrega continua cayendo, se alcanza un punto donde la capacidad para incrementar la extracción se agota. Este punto es denominado el “Umbral de Entrega Crítico”. Debajo de este umbral la capacidad de los tejidos para consumir oxígeno es dependiente del flujo de sangre bien oxigenada, el mismo que si no es controlado varias células experimentarían daño isquémico y finalmente muerte (28,29,30,34,35).

Uno de los principales determinantes de la perfusión tisular adecuada durante el shock , en lo que se refiere a vasos con un diámetro inferior a 100 micras, es el funcionamiento microvascular normal. Aunque no quepa duda de que para lograr una hemodinámica sistémica correcta se necesita un Gasto Cardíaco total suficiente, esto por si solo no garantiza la perfusión eficaz de cada tejido específico. También se requiere de un funcionamiento microvascular local y sistémico normal (18,19,20,22,23).

La distribución del Gasto Cardíaco es un proceso complicado que incluye la autorregulación intrínseca local y la regulación extrínseca dependiente del tono autónomo y de los factores humorales. El flujo sanguíneo de cada órgano puede sufrir la influencia de cambios de índole sistémica en el tono microarteriolar o de alteraciones locales de la actividad metabólica. En su interior, el flujo sanguíneo también requiere la presencia de una regulación microvascular para equipararse al existente en áreas de máxima actividad metabólica. Los responsables de esta función son las arteriolas precapilares y los esfínteres precapilares y poscapilares(20,21).

Se cree que el control intrínseco (Autorregulación) del flujo sanguíneo tiene lugar a través de dos mecanismos. Las alteraciones rápidas del tono microvascular pueden estar mediadas por los receptores de estiramiento endoteliales, de modo que un cambio brusco en

la presión de perfusión puede compensarse con un cambio en la resistencia vascular en sentido opuesto (mayor conductividad) para conservar la perfusión. Además, parece que el aumento de la actividad metabólica en los tejidos y órganos provoca la elevación local de diversos metabolitos (i.e. CO_2 , H^+) que desencadenan una vasodilatación y una mayor perfusión para compensar la demanda de sustratos.

El control extrínseco del tono vascular se ejerce básicamente por medio del sistema nervioso autónomo. La liberación de parasimpático de acetilcolina en los vasos sanguíneos provoca la generación de óxido nítrico y GMP cíclico en las células endoteliales y el músculo liso, lo que favorece la relajación vascular. El aumento del tono simpático produce la liberación local de noradrenalina, activación de los complejos vasculares de los receptores adrenérgicos alfa e incremento del tono de los vasos. En condiciones de esfuerzo se puede liberar adrenalina y noradrenalina de forma sistémica y a través de la estimulación simpática de la medula suprarrenal. El control basal de la presión sanguínea y del flujo reside en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El funcionamiento microvascular se altera por acción de los esfínteres precapilares y poscapilares sensibles a los mecanismos de control intrínsecos y extrínsecos. Dado que el intercambio de CO_2 , oxígeno y otros sustratos o metabolitos, así como la regulación compartamental de líquidos, tienen lugar en el plano capilar, la alteración del tono de los esfínteres puede ejercer efectos variados. La apertura de los esfínteres capilares no nutricios (comunicaciones microanatómicas) o el incremento del flujo en tejidos hipometabólicos (comunicaciones funcionales) pueden ocasionar una distribución del aporte de sustratos por debajo del nivel ideal con elevación de la saturación venosa mixta. El fallo de la dilatación de los esfínteres pertenecientes a los tejidos metabólicamente activos pueden derivar en una isquemia y en un metabolismo anaerobio con producción de lactato: El incremento del tono

precapilar, como sucede en la estimulación simpática, desemboca en una subida sistémica de la presión arterial y un descenso local de la presión hidrostática. Este descenso favorece la redistribución del volumen desde el intersticio hacia la circulación. El aumento del tono poscapilar (respecto al capilar) deriva en la acumulación vascular de sangre y la salida de líquidos hacia el intersticio (como consecuencia del incremento de la presión hidrostática).

Los cambios de flujo sanguíneo de los órganos se encuentran bien caracterizados en los estados de shock y su autorregulación depende del mantenimiento de la presión arterial dentro de unos límites precisos, que varían en cada órgano.

El flujo sanguíneo y su alteración a nivel de la microcirculación juegan un papel importante en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de la sepsis. El daño a este nivel incluye una serie de eventos que incluyen la hipoxia global tisular, injuria panendotelial, activación de la cascada de la coagulación y distress mitocondrial. Estos factores independientemente o en combinación representan los determinantes primarios de la disfunción de órganos en la sepsis y aunque son eventos difíciles de medir, son bastante sutiles en aparecer, por lo que su monitoreo hoy en día se ha constituido en una herramienta de apoyo diagnóstico, pronóstico y terapéutico (8,9,10,22,23,24,25).

Es por ello que la identificación precoz de algunas variables tales como Lactato, déficit de base, Saturación venosa mixta, Gradiente de CO₂, entre otras, jugarían un rol importante en el reconocimiento temprano de la hipoxia tisular global y pueden constituirse por sí solos o en combinación en importantes predictores pronósticos en pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (17,32,37,44,46,47,48,50).

Así el objetivo principal del presente estudio fue determinar la relación existente entre las variables de hipoperfusión tisular identificadas a la admisión a la unidad de cuidados

intensivos y la mortalidad. El objetivo secundario fue identificar la relación existente entre el puntaje APACHE II al ingreso y las variables de hipoperfusión estudiadas, así como conocer las características demográficas de la población en estudio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, en pacientes con shock séptico admitidos al servicio de cuidados intensivos del Hospital Nacional Guillermo

Almenara Irigoyen durante el periodo comprendido entre los meses de Enero 2003-Mayo 2006.

Se consideraron como criterios de inclusión a aquellos pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Shock Séptico y que requirieran monitoreo invasivo tipo swan ganz.

Se excluyeron a pacientes menores de 18 años, infarto de miocardio, trauma, shock hemorrágico, convulsiones, embarazo, cirróticos, HIV, cáncer Terminal.

Cada paciente enrolado contó con monitoreo invasivo a través de un catéter swan ganz así como catéter arterial. Las muestras sanguíneas que incluían sangre arterial como venosa mixta, luego de extraídas fueron procesadas inmediatamente en el analizador de gases arteriales y el resultado fue recolectado en el momento, para luego ser vertido en una Hoja de Monitoreo hemodinámico, la misma que acompaña a las historias clínicas revisadas.

Los datos así obtenidos fueron analizados y luego vertidos a una Ficha de recolección de datos, en el que se incluía los datos de filiación del paciente, edad, sexo, procedencia, tipo de infección, variables de hipoperfusión como déficit de base, lactato, saturación venosa mixta, gradiente de CO₂, relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ y puntaje APACHE II dentro de las primeras 24 horas del ingreso así como la condición de alta de UCI.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información recogida fue procesada a través de una hoja computarizada que incluía las variables a estudiar y luego vertida en una base de datos utilizando el programa SPSS v 13.0 para Windows. Los resultados obtenidos fueron presentados como números absolutos,

medias con desviación estándar, rango o porcentajes. se elaboraron cuadros, tablas y gráficos. la significación estadística se obtuvo a partir de la comparación entre el grupo de sobrevivientes y fallecidos, utilizando para ello el fisher's exact test, pearson Chi square. Para el análisis de correlaciones se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman Pearson .

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se hospitalizaron 734 pacientes, reclutándose a 75 pacientes de los cuales 30 constituyeron el grupo de sobrevivientes y 45 el grupo de fallecidos. La

evaluación de las características Generales de la población en estudio pueden apreciarse en la tabla 1. Así podemos apreciar que la edad media fue de 63,5 años.

De los 75 pacientes reclutados 46 correspondían al sexo masculino (61.4 %) y 29 al sexo femenino (38,6 %).

El tipo de infección más frecuentemente identificada correspondió al del aparato respiratorio con un 48,0 %, abdominal 29,3 %, urinario 10 %, piel 5 %, no determinado 5 %.

Dentro de las comorbilidades la hipertensión se presentó en un 33,4%, diabetes 13,3%, enfermedades pulmonares 10,7%, otras 21,4 %, ninguna 23,2%.

El puntaje APACHE II promedio fue de $21,28 \pm 7.8853$ puntos.

La estancia promedio en UCI fue de 12,2 días.

Los promedios de las variables estudiadas en la población general se establecieron para Lactato 6.141 ± 2.8321 mmol/l (sobrevivientes 3.470 ± 1.6329 mmol/L, fallecidos 7.922 mmol/L ± 1.903), déficit de base -3.396 ± 3.8815 mmol/l (sobrevivientes -1.280 ± 2.3736 mmol/L, fallecidos -4.807 ± 4.066 mmol/L) , saturación venosa mixta 68.907 ± 4.0409 (sobrevivientes 70.30 ± 2.322 %, fallecidos 67.98 ± 4.65 %), gradiente de CO₂ 8.640 ± 4.1773 mmHg (sobrevivientes 4.67 ± 2.294 mmHg , fallecidos 11.29 ± 2.817 mmHg), relación $\Delta PCO_2(v-a)/C(a-v)O_2$ 1.892 ± 1.0856 (sobrevivientes 1.073 ± 0.4440 , fallecidos 2.438 ± 1.044) . ver tablas 2 y 3.

El análisis de promedios de las variables estudiadas según su condición de alta mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, para Lactato (sobrevivientes 3.470 mmol/l , fallecidos 7.922), déficit de base (sobrevivientes -1.280 mmol/l, fallecidos -4.807 mmol/l), saturación venosa mixta (sobrevivientes 70.30 %, fallecidos 67.98%), gradiente de CO₂ (sobrevivientes 4.67 mmHg, fallecidos 11.29 mmHg), relación

$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ (sobrevivientes 1.073, fallecidos 2.438), el puntaje APACHE II (sobrevivientes 13.23, fallecidos 26.64). Ver tabla4.

Al establecer la relación entre las diferentes variables de hipoperfusión tisular y la mortalidad de acuerdo a sus diferentes puntos de corte, se pudo establecer diferencias estadísticamente significativas así lactato obtuvo ($p=0.000$), déficit de base ($p=0.000$), gradiente de CO_2 ($p=0.000$) y relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ ($p=0.000$), a diferencia de la saturación venosa mixta, que no alcanzo significación estadística. ($p=0.36$).La inclusión del puntaje APACHE II en asociación con las mismas variables alcanzaron significación estadística cuando este superaba los 20 puntos ($p=0.000$) . ver cuadros 1-5.

En el análisis de correlaciones múltiples se pudo observar una correlación positiva entre la gradiente de CO_2 y la relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ frente a la mortalidad con un nivel estadísticamente significativo ($p=0.000$), respectivamente. La inclusión del APACHE II mantuvo dicha correlación con la mortalidad, en contraposición con la detección de bajos niveles de lactato y DB que estarían fuertemente ligados con la sobrevivencia. Ver cuadros 6 y 7.

TABLA N°1

Características Generales de la población en estudio.
SCI, HNGAI. Enero 2003-Mayo 2006

	Sobrevivientes (n = 30)	Fallecidos (n= 45)	p
Edad ($\bar{x} \pm DE$)	57.953 \pm 17.392	67.51 \pm 12.363	2.345
Sexo n (%)	30 (100.0)	45(100)	0.256
femenino	11 (36.0)	18(40)	
masculino	19 (64.0)	27(60)	
Procedencia n° (%)	30 (100.0)	45 (100)	4.048
Emergencia	14 (46.7)	17(37.8)	
Hospitalizacion	12 (40.0)	13(28.9)	
SOP	4 (13,3)	14(31.1)	
Otros	0 (0)	1(2.2)	
Tipo de infeccion n° (%)	30 (100)	45 (100)	0.467
Respiratorio	15 (50.0)	21 (46.7)	
Urinario	3 (10.1)	5 (11.1)	
Abdominal	10 (33.3)	12 (26.7)	
Dermatologico	1 (3.3)	3 (6.7)	
No determinado	1 (3.3)	3 (6.7)	
Ninguno	0 (0 .0)	1 (2.1)	
Comorbilidades n° (%)	30(100)	45 (100)	2.038
HTA	9(30.0)	16 (35.8)	
Diabetes	3(10.0)	7 (13.4)	
Enfermedad pulmonar	2(6,8)	6 (13.4)	
Otros	8(26.6)	8 (17.7)	
Ninguno	8(26,6)	8 (17,7)	
APACHE II ($\bar{x} \pm DE$)	13.23 \pm 4,651	26.64 \pm 4,091	0.000
Estancia dia UCI($\bar{x} \pm DE$)	15.13 \pm 17.39	10.27 \pm 10.22	0.332

TABLA N°2

VARIABLES de hipoperfusión tisular en pacientes con shock séptico.
SCI, HNGAI. Enero 2003-Mayo 2006

Población general
n° =75

VARIABLE	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR
DB	-3.396	3.8815
LACTATO	6.141	2.8321
SvO2	68.907	4.0409
Δ PCO2(v-a)	8.640	4.1773
Δ PCO2(v-a)/C(a-v)O2	1.892	1.0856
APACHE II	21.2800	7.8853

DB = Déficit de base

SvO2 = Saturación venosa mixta

Δ PCO2(v-a) = gradiente de CO2

C(a-v)O2 = contenido arterio-venoso de O2

TABLA N°3

VARIABLES DE HIPOPERFUSION TISULAR EN PACIENTES CON SHOCK SÉPTICO.
SCI, HNGAI. Enero 2003-Mayo 2006

Población general
n° =75

Variable	Sobrevivientes (n°=30)		fallecidos (n°=45)	
	ξ	± DE	ξ	± DE
DB	-1.280	2.3736	-4.807	4.066
Lactato	3.470	1.6329	7.922	1.903
SvO2	70.30	2.3226	67.98	4.650
ΔPCO2(v-a)	4.67	2.294	11.29	2.817
ΔPCO2(v-a)/C(a-v)O2	1.073	0.4440	2.438	1.044
APACHE II	13.23	4.651	26.64	4.091

TABLA N°4

Análisis de los promedios de las variables estudiadas
SCI, HNGAI. Enero 2003-Mayo 2006

Población general
n° =75

Variables	Sobrevientes	Fallecidos	p
DB	-1.280	-4.807	0.000
Lactato	3.470	7.922	0.000
SvO2	70.30	67.98	0.533
$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})$	4.67	11.29	0.000
$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$	1.073	2.438	0.000
APACHE II	13.23	26.64	0.000

**CUADRO N°1
RELACION ENTRE LA MORTALIDAD Y DEFICIT DE BASE**

		Tipo de caso				Total	
		Fallecido		Sobreviviente			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
deficitde base	Menor -4	28	62.2%	2	6.7%	30	40.0%
	Mayor o igual -4	17	37.8%	28	93.3%	45	60.0%
Total		45	100.0%	30	100.0%	75	100.0%

Fisher's Exact test
p 0.000

**CUADRO N°2
RELACION ENTRE LA MORTALIDAD Y LACTATO**

		Tipo de caso				Total	
		Fallecido		Sobreviviente			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Corte de Lactato	Menor de 4	3	6.7%	23	76.7%	26	34.7%
	Mayor igual a 4	42	93.3%	7	23.3%	49	65.3%
Total		45	100.0%	30	100.0%	75	100.0%

Fisher's Exact test
p 0.000

CUADRO N°3
RELACION ENTRE LA MORTALIDAD Y SATURACION VENOSA MIXTA

		Tipo de caso				Total	
		Fallecido		Sobreviviente			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Saturación venosa mixta	Menor 65	12	26.7%	2	6.7%	14	18.7%
	Mayor o igual a 65	33	73.3%	28	93.3%	61	81.3%
Total		45	100.0%	30	100.0%	75	100.0%

Fisher's Exact test
p 0.27

CUADRO N°4
RELACION ENTRE LA MORTALIDAD Y GRADIENTE DE CO2

		Tipo de caso				Total	
		Fallecido		Sobreviviente			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Corte Gradiente	Menor a 5	20	44.4%	28	93.3%	48	64.0%
	Mayor o igual a 5	25	55.6%	2	6.7%	27	36.0%
Total		45	100.0%	30	100.0%	75	100.0%

Fisher's Exact test
p 0.000

CUADRO N°5

RELACION ENTRE LA MORTALIDAD Y $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$

		Tipo de caso				Total	
		Fallecido		Sobreviviente			
		N°	%	N°	%	N°	%
$\Delta\text{PCO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$	Menor 1.4	3	6.7%	24	80.0%	27	36.0%
	Mayor o igual 1.4	42	93.3%	6	20.0%	48	64.0%
Total		45	100.0%	30	100.0%	75	100.0%

Fisher's Exact test
p 0.000

CUADRO N°6

ANALISIS DE CORRELACIONES MULTIPLES

Control Variables			Diferencial de Base	Lactato	Saturación venosa mixta	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})$	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C(a-v)}\text{O}_2$
Score Apache	Diferencial de Base	Correlation	1.000	-.373	-.101	-.277	-.339
		Significance (2-tailed)	.	.001	.393	.017	.003
		df	0	72	72	72	72
	Lactato	Correlation	-.373	1.000	.023	.282	.240
		Significance (2-tailed)	.001	.	.849	.015	.039
		df	72	0	72	72	72
	Saturación venosa mixta	Correlation	-.101	.023	1.000	.124	.669
		Significance (2-tailed)	.393	.849	.	.293	.000
		df	72	72	0	72	72
	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})$	Correlation	-.277	.282	.124	1.000	.722
		Significance (2-tailed)	.017	.015	.293	.	.000
		df	72	72	72	0	72
$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C(a-v)}\text{O}_2$	Correlation	-.339	.240	.669	.722	1.000	
	Significance (2-tailed)	.003	.039	.000	.000	.	
	df	72	72	72	72	0	

CUADRO N°7

ANALISIS DE CORRELACIONES MULTIPLES

Control Variables			Diferencial de Base	Lactato	Saturación venosa mixta	$\Delta\text{PCO}_2(\text{va})$	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C(a-v)}\text{O}_2$
Tipo de caso	Diferencial de Base	Correlación	1.000	-.570	.052	-.518	-.470
		Significancia (2-tailed)	.	.000	.660	.000	.000
		df	0	72	72	72	72
	Lactato	Correlación	-.570	1.000	-.103	.314	.263
		Significancia (2-tailed)	.000	.	.381	.007	.024
		df	72	0	72	72	72
	Saturación venosa mixta	Correlación	.052	-.103	1.000	-.045	.533
		Significancia (2-tailed)	.660	.381	.	.703	.000
		df	72	72	0	72	72
	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})$	Correlación	-.518	.314	-.045	1.000	.735
		Significancia (2-tailed)	.000	.007	.703	.	.000
		df	72	72	72	0	72
	$\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C(a-v)}\text{O}_2$	Correlación	-.470	.263	.533	.735	1.000
		Significancia (2-tailed)	.000	.024	.000	.000	.
		df	72	72	72	72	0

DISCUSIÓN

La relación existente entre las anomalías de la microcirculación y la hipoxia tisular global, casi siempre suelen observarse en los estados de sepsis severa y shock séptico, generando así una respuesta inflamatoria sistémica que lleva a una activación endotelial, vasodilatación, liberación de mediadores inflamatorios y modulación de los sistemas de coagulación, disfunción multiorgánica y finalmente la muerte de no intervenir precozmente.

Es en este contexto que la identificación precoz de algunas variables tales como Lactato, déficit de base, Saturación venosa mixta, Gradiente de CO₂, entre otras juegan un importante papel en el reconocimiento temprano de la hipoxia tisular especialmente en los pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos (17,32,37,44,46,47,48,50).

En nuestro trabajo pudimos obtener algunos datos demográficos de nuestra población encontrando una distribución similar en cuanto a edad y tiempo de estancia en UCI, en comparación a otras publicaciones (1,3,6,7,10).

El análisis de la relación de nuestras variables de hipoperfusión tisular y la mortalidad muestra que existe correlación, cuando cada una de estas variables exhibían determinados puntos de corte previamente establecidos, siendo luego comparados entre grupos de sobrevivientes y fallecidos.

Así, lactato se constituyó en un importante aporte cuando este superaba los 4 mmol/L, ($p=0.000$). Dicho valor ha sido corroborado en otros estudios (5,10,45,46,47), asimismo se estimó su actuación como un importante marcador diagnóstico en la hipoxia tisular global.

Su elevación persistente ha demostrado ser mejor indicador de mortalidad que variables derivadas de oxígeno (44,45,,47). Asimismo se ha establecido que sus determinaciones seriadas o de clearance serían útiles predictores de falla de órganos (46). Sin embargo no se ha confirmado que intervenciones destinadas a normalizar las concentraciones de lactato puedan mejorar el pronóstico (46,47). Su valor por encima de 4mmol/l en presencia de SIRS incrementa las tasas de admisión a UCI y mortalidad. Brodel y Weil lograron demostrarlo en pacientes críticos también con niveles de lactato superiores a 4 mmol/l alcanzando una tasa de supervivencia de 11%. Hussain et al. encontró una asociación significativa entre niveles de lactato a la admisión y 24 horas después. Así cuando el lactato normaliza dentro de las 24 hs la mortalidad fue 10%, comparado con 24% si se normaliza luego de 48 hs. Smith y colaboradores, sugirieron que los niveles de lactato deberían incluirse como criterios de admisión temprana a las UCIs, ya que se asocia con incremento en la morbi-mortalidad.

Déficit de base (DB) es otra de las variables estudiadas y también alcanzó correlación con la mortalidad cuando este era menor de -4, ($p= 0.000$). Davis et al. en un estudio retrospectivo encontró que el déficit de base (DB) se asociaba con bajos niveles de presión y mayor requerimiento de fluidos. Falcone encontró una buena correlación entre DB y requerimientos de productos sanguíneos aunque no se constituyó en un factor independiente de mortalidad. Kinkaid, et al. encontró en pacientes traumatológicos, que niveles de DB persistentemente elevados tienen mayor riesgo de disfunción multiorgánica y muerte que aquellos con DB normal. Smith y cols, encontró una buena correlación pronóstica a la admisión a UCI (48,49).

La Saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2), constituye un marcador clínico de la utilización de oxígeno sistémico y su medición forma parte del monitoreo de rutina del

paciente crítico (10,39). Sin embargo en nuestro estudio no alcanzó correlación con la mortalidad. La disminución de su valor a sido asociado con pobre pronóstico en pacientes con shock séptico , shock cardiogénico y cirugía cardiopulmonar (39). Rivers y cols, reportaron que manteniendo una saturación venosa central $Svc O_2 > 70\%$, resultó en una reducción de la morbimortalidad en aproximadamente un 15% (10,40) . Gattinoni y cols, no encontraron diferencias sobre la mortalidad utilizando una $SvO_2 > 70\%$ (33,40). Polonen, demuestra disminución de la estancia hospitalaria manteniendo una $SvO_2 > 70\%$ y Lactato $< 2\text{ mmol/L}$ en CABG, así como beneficio en su pronóstico (40).

Gradiente de CO_2 resultó guardar correlación con la mortalidad cuando este superaba los 5 mmHg , ($p=0.000$). Así una diferencia en la Gradiente de CO_2 o $\Delta PCO_2 (v-a)$, se correlaciona de manera inversa con el Gasto cardiaco(10,20,21,41,50). En un estudio prospectivo de cohorte se estableció que una diferencia mayor a 5 mmHg sugiere un inadecuado gasto cardiaco para el resto de tejidos así como la existencia de un estado de dependencia de oxígeno (27,50,51). Esta diferencia ha sido observada en algunos otros estudios y esta relacionada con al clearance reducido a nivel de los vasos pulmonares, cuando estos se hallan hipoperfundidos (gasto cardiaco disminuido), generándose un incremento en la cifra de CO_2 sobretodo por las células hipoxicas en el que su capacidad de buffering se incrementa. así durante la hipoxia la liberación incrementada de iones hidrogeno provenientes de la hidrólisis de los fosfatos de alta energía, genera un medio ácido siendo luego neutralizados por bicarbonato, generándose luego CO_2 (50, 51). La decarboxilación de los metabolitos intermediarios tales como alfa cetoglutarato y oxaloacetato durante la hipoxia también contribuyen a la producción de CO_2 que asociado a una reducción dramática del flujo sanguíneo sobrecarga de dióxido de carbono al sistema venoso.

Bakker et al, identificó a 15 de 65 pacientes con una gradiente de CO₂ aumentada y una presión venosa de CO₂ alta en el momento de la primera medición. Estos tenían un gasto cardiaco más bajo que los pacientes con una gradiente de CO₂ normal. También observaron cambios opuestos entre la gradiente de CO₂ y el gasto cardiaco, siendo mas elevada en los no sobrevivientes.

Cuschieri y cols, encontraron que los datos proporcionados por el swan gans asi como por el catéter venoso central eran bastante similares y guardaban correlación inversa con el índice cardiaco (50,51).

La relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ es una variable relativamente nueva y en nuestro estudio alcanzo un nivel significativo ($p=0.000$). Mekontso y cols, concluyen que la relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ seria un marcador más confiable en la detección del metabolismo anaerobio global incluso que los parámetros derivados del oxigeno obtenidos de manera invasiva por lo que su calculo podría ser útil al clínico mientras interpreta los obtenidos a partir del swan gans (50). El mismo autor logró estimar que cuando dicha relación es superior a 1.4 predice la existencia de un incremento en la cifra de lactato (>2 mmol/l) con una sensibilidad de 74% y una especificidad de 85%, un valor predictivo positivo de 82 % y un valor predictivo negativo de 78%.|

La inclusión del puntaje APACHE II en asociación con las mismas variables lograron alcanzar significación estadística cuando este superaba los 20 puntos ($p=0.000$). En el análisis de correlaciones múltiples también permitió estimar su correlación fuertemente positiva con la mortalidad especialmente con gradiente de CO₂ y la relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$.

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System), es el sistema de puntuación de mayor disponibilidad y aplicabilidad en nuestro medio, fue modificado por Knaus y consta de 12 variables fisiológicas además de puntuaciones por edad y estado de salud crónica, resultando en una puntuación total posible que va entre 0-71 puntos. El valor predictivo de esta escala ha sido confirmada por otros investigadores tanto en UCIs generales como quirúrgicas (52,53). La puntuación media obtenida por los supervivientes se encuentra habitualmente en el rango de 9 a 15 puntos, mientras que aquellos que finalmente mueren tienen puntuaciones medias más elevadas que van entre 19 a 25 puntos, datos muy aproximados a los nuestros.

CONCLUSIONES

- En el presente estudio niveles de lactato superiores a 4 mmol/l, déficit de base por debajo de menos 4, gradiente de CO₂ >5 mmHg y una relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2 > 1.4$ alcanzaron una significativa correlación con la mortalidad (p=0.000).
- La inclusión del puntaje APACHE II en asociación con las mismas variables alcanzaron significación estadística cuando este superaba los 20 puntos (p=0.000).
- En el análisis de correlaciones múltiples se pudo observar una mayor correlación positiva entre la gradiente de CO₂ y la relación $\Delta\text{PCO}_2(\text{v-a})/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ frente a la mortalidad con un nivel estadísticamente significativo (p=0.000), respectivamente. La inclusión del APACHE II mantuvo dicha correlación con la mortalidad, en contraposición con la detección de bajos niveles de lactato y DB que estarían fuertemente ligados con la sobrevivencia.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. M. Levy, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003 Vol 31, No4
2. J. Vincent, Hemodynamic support in septic shock. Intensive Care Med (2001) 27: S80-S92.
3. J. Vincent, Reducing mortality in sepsis: new directions. Critical Care 2002, (suppl 3):S1-S18.
4. S. Hollenberg, Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update.
5. R. Dellinger, Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004 Vol 32, No3.
6. T. Calandra, The International Sepsis forum Consensus Conference on Definitions of Infection in the Intensive Care Unit. Crit Care Med 2005 VOL 33, No 7
7. D. Annane. Septic Shock . Lancet, Seminar. Jan 1, 2005.
8. E. Cohen, Tissue Oxygenation and sepsis . Crit Care Med, Vol29(7). July 2001.1479-1480
9. J. Carlet, Tissue Hypoxia. Consensus Conference. Am J Respir Cri Care Med Vol 154 pp 1573-1578, 1996
10. E. Rivers, Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock . N Engl J Med 2001; 345: 1368-77
11. M Sair, Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. Crit Care Med 2001 Vol 29. No 7

12. D. De Backer, Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166 pp98-104, 2002
13. B. Vallet, Endotelial cell dysfunction and abnormal tissue perfusion. *Crit Care Med* 2002 Vol 30 No5 (suppl)
14. O. Roman, Septic Shock of early or Late Onset. *Chest* 2004; 126: 173-178
15. G. Gutierrez, Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2004, 17: 107-117
16. R. Bilkovski, targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care* 10:529-538. 2004
17. S. Tisherman, clinical practice guideline: Endpoints of resuscitation. *J Trauma* 2004; 57: 898-912
18. Y. Sakr, Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1825-1831
19. C. Ince, The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care* 2005, 9 (suppl 4): S13-S19
20. J. Lois Vincent, Microvascular dysfunction as cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Critical Care* 2005, 9(suppl4): S9-S12
21. S. Trzeciak, Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Critical Care* 2005, 9(suppl4):S20-S26
22. C. Verdant, How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 11:240-244. 2005
23. R. Bateman, Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Critical Care* 2005, 9(suppl4):S27-S32
24. F. Baigorri, Oxigenacion tisular y sepsis. *Med Intensiva* 2005;29(3):178-84

25. D. De Baker, The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Cri Care Med* 2006 Vol34,No2
26. A. Bourgoin, Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: Effects on oxygen variables and renal function. *Crit care Med* 2005 Vol 33, No 4
27. E. Rivers, Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: Taking of a window of opportunity. *CMAJ* 2005; 173 (9):1054-65
28. P. Schumacker, Oxygen supply dependency in critical illness: an evolving understanding. *Intensive Care Med* (1998) 24:97-99
29. J. Louis Vincent, Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med* (2004) 30:1990-1996
30. P. Squara, Matching total body oxygen consumption and delivery: a crucial objective?. *Intensive Care Med* (2004) 30:2170-2179
31. B. Kavanagh, Normalizing physiological variables in acute illness: five reasons for caution. *Intensive Care*(2005) 31:1161-1167
32. A. Meregalli, Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical Care* April 2004 Vol 8 No 2
33. L. Gattinoni, a trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32
34. M. Hayes, Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330: 1717-22
35. C. Hinds Manipulating hemodynamics and oxygen transport in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1074-5

36. J. Cern, Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. Crit Care Med 2002; 30:1686-1692
37. E. Rivers, Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. Current Opinion in Critical Care 2001; 7:204-211
38. L. Chawla, Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. Chest 2004; 126:1891-1896
39. K. Reinhart, Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. Intensive Care Med (2004) 30:1572-1578
40. K. Reinhard, The value of venous oximetry. Curr Opin Crit care 11:259-263. 2005
41. R. Bellomo, Bench to bedside review: lactate and the kidney. Critical Care Aug 2002 Vol 6 No 4
42. F. Iscra, Bench to bedside review: lactate and the lung. Critical Care 2002, 6: 327-329
43. J. Bakker, Lactate: may I have your votes please?. Intensive Care Med (2001) 27: 6-11
44. J. Maillet, Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. Chest 2003; 123:1361-1366
45. D. De Backer, lactic acidosis. Intensive Care Med (2003) 29:699-702
46. K. Andreas, Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. Medicine 83(5):274-279, Sep 2004
47. H. Nguyen, Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:1637-1642
48. F. Husain, Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. The American J of Surgery 185 (2003) 485-491

49. I. Smith, Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* (2001) 27: 74-83
50. A. Mekontso, Combination of venoarterial pCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* (2002) 28:272-277
51. J. Cuschieri, Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* (2005) 31:818-822
52. J.Arias, utilizacion de los indices de gravedad en la sepsis. *Cir Esp* 2001.70. 314-323.
53. J. Duncan, Severity scoring systems and the prediction of outcome from intensive care. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000, 13.203-207.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Ficha de Recolección de Datos No Ficha.....
“Variables de hipoperfusión tisular y su relación con la mortalidad en pacientes con Shock séptico admitidos al DCC-HNGAI”

1. Paciente:

2. Edad:.....

3. Sexo: M(), F()

4. Procedencia: Hospitalizado() Emergencia () SOP ()

5. Disfunciones asociadas: Resp() Cardio() Renal () Dig() Hemat() SNC()

6. Tipo de infección: Resp() Uri() Abd() Derm() No determ() Otros:.....

7. Comorbilidades asociadas:HTA()DM() Enf Pulm () Otros:.....

8. Scores: Al Ingreso
APACHE:

9. Analítica:

Parámetros Al Ingreso
Ph.....
Déficit de base.....
Lactato
SvO2.....
PCO2(v-a).....
PCO2(v-a)/C(a-v)O2.....

10. Evolución:

Fallecido()
No días en UCI:.....
Sobreviviente()
No días en UCI:.....