

DIFERENCIA VENOARTERIAL DE PCO₂ COMO PREDICTOR DE DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN NIÑOS CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO

María Angélica Rodríguez Suesca, MD

Trabajo de Grado para optar al título de Especialista en Pediatría



Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Bogotá, Octubre de 2017

**DIFERENCIA VENOARTERIAL DE PCO₂ COMO PREDICTOR DE
DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN NIÑOS CON SEPSIS SEVERA Y
CHOQUE SÉPTICO**

María Angélica Rodríguez Suesca, MD

Asesor temático

Jaime Fernández Sarmiento, MD

Intensivista Pediatra

Asesor metodológico

Pedro Barrera

MD, Especialista en Epidemiología

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Bogotá, Octubre de 2017

AUTORES

Angélica Rodríguez Suesca

Medico Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia UPTC

Estudiante Especialización de Pediatría Universidad del Rosario

email: angelicars28@hotmail.com

Jaime Fernández Sarmiento

Médico especialista en Cuidado Intensivo y Medicina Crítica

Jefe UCI Fundación Cardioinfantil

email: JaimeFe@unisabana.edu.co

Ana María Erazo Díaz del Castillo

Cardióloga Pediatra. Universidad del Rosario / Universidad Pontificia Bolivariana

Rafael Orozco

Intensivista Pediatra. Universidad del Rosario

Pedro Barrera

Fellow Medicina Crítica y Cuidado Intensivo pediátrico

Epidemiólogo Universidad del Tolima

Nathalie Gualdrón

Fellow Medicina Crítica y Cuidado Intensivo pediátrico

Universidad de la Sabana

Instituciones participantes:

Universidad del Rosario

Fundación Cardioinfantil

Universidad de la Sabana

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

A Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante mi residencia.

A mis padres, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por entregarme su amor incondicional y transmitir sus enseñanzas en mi educación, tanto académica como personal.

A mis hermanos, mis amigos, mis docentes y todas aquellas personas que estuvieron conmigo, me apoyaron y me acompañaron en cada momento.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Fundación Cardioinfantil y a su excelente equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica quienes con su colaboración hicieron posible la realización de este trabajo. Así mismo al Centro de Investigación de la clínica, al grupo de compañeros y especialistas que hacen parte de la línea de investigación y en especial a mis tutores temático y metodológico, Jaime Fernández y Pedro Barrera, por su dedicación, sus enseñanzas y su compromiso.

Tabla de contenido

	pág
1. Introducción	14
2. Problema del estudio y pregunta de investigación	15
3. Justificación	17
4. Marco teórico	18
4.1 Epidemiología	18
4.2 <i>Enfoque, reconocimiento y manejo</i>	19
4.3 <i>Diagnóstico de sepsis</i>	19
4.4 Fisiopatología de sepsis	22
4.5 <i>Medida de la diferencia venoarterial de pCO₂</i>	23
4.6 Disfunción cardíaca en sepsis	25
4.7 Medición del gasto cardíaco	24
4.8 Estado del arte	27
5. Objetivos	29
5.1 Objetivo General	29
5.2 Objetivos específicos	29
6. Metodología	30
6.1 Diseño general y tipo de estudio	30
6.2 Población	30
6.3 Muestra	30
6.4 Criterios de selección	31
6.5 Fuentes de información y recolección de datos	32
6.6 Variables	32
6.7 Control de sesgos y calidad de los datos	37
6.8 Plan de análisis estadístico	37
7. Materiales y métodos	40
8. Consideraciones éticas	43

9.	Aspectos administrativos	44
9.1	Cronograma	44
9.2	Presupuesto	45
10.	Resultados	47
11.	Discusión	51
12.	Conclusiones y recomendaciones	54
13.	Referencias bibliográficas	55
14.	Anexos	58
14.1	Carta de aprobación	58
13.2	Instrumento de recolección	59

Lista de tablas

	pág
Tabla 1 <i>Definición de SIRS</i>	19
Tabla 2 Criterios de Disfunción de sistemas	20
Tabla3 <i>Matriz de variables</i>	32
Tabla 4 <i>Cronograma</i>	44
Tabla 5 <i>Presupuesto</i>	43
Tabla 6 <i>Distribución de frecuencias absolutas y relativas de variables clínicas en los pacientes con choque séptico.</i>	47
Tabla 7 <i>Análisis de Concordancia entre la alteración del Delta de CO₂ y la saturación Venosa central baja con la disfunción miocárdica.</i>	49
Tabla 8 <i>Análisis de Concordancia entre la alteración del Delta de CO₂ y la saturación Venosa central baja.</i>	47
Tabla 9 <i>Análisis multivariado de frecuencias absolutas y relativas de la Saturación venosa central baja y alteración en Delta de CO₂ de acuerdo a la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma</i>	50

Lista de figuras

	pág.
Figura 1 <i>Organigrama</i>	46

Lista de siglas

CO ₂	Dióxido de carbono
DDVI	Diámetro diastólico del VI,
DSVI	Diámetro sistólico del VI
FA	Fracción de acortamiento
FE	Fracción de eyección
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
PAFI	Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno
pCO ₂	Presión de oxígeno
Pv-aCO ₂	Diferencia veno-arterial de CO ₂
SatVC	Saturación venosa central
SD	Desviaciones estándar
SNC	Sistema nervioso central
VFD	Volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo.
VFS	Volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo
VI	Ventrículo izquierdo

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de morbimortalidad en pediatría. La disfunción miocárdica empeora el pronóstico.

Objetivo: Determinar la concordancia entre la diferencia venoarterial de CO_2 (Pv-a CO_2) y el ecocardiograma para el diagnóstico de disfunción miocárdica en niños con sepsis severa y choque séptico en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo observacional con análisis de concordancia. Se realizaron gases arteriales y venosos midiendo la Pv-a CO_2 y simultáneamente ecocardiograma en cada paciente, buscando la concordancia entre una fracción de eyección menor al 60% y un Pv-a CO_2 mayor a 5 mmHg en niños hospitalizados en cuidados Intensivos Pediátricos de la Fundación Cardioinfantil.

Resultados: La mitad de los pacientes eran menores de 24 meses con predominio del sexo masculino (53.7%). El principal foco infeccioso fue pulmonar 56% (supervivencia del 91,2%). Los pacientes que fallecieron presentaron mayor valor en el lactato venoso (RIC 16.2-33.6 p=0.02). No se encontró concordancia entre disfunción miocárdica por ecocardiograma y un Pv-a CO_2 mayor a 5 en niños con sepsis severa y choque séptico con kappa 0.28. En los niños con saturación venosa central normal un Pv-a CO_2 mayor a 5mmHg si hubo concordancia con disfunción miocárdica kappa 0.89 (p < 0.001) al realizar el análisis de manera bidimensional.

Conclusiones: El delta de CO_2 no se asocia con disfunción miocárdica medida por ecocardiograma en niños con sepsis severa y choque séptico, pero si la saturación venosa central normal, con delta de CO_2 alterado y puede ser útil como complemento.

Palabras clave: Sepsis, cardiomiopatía, diferencia venoarterial de p CO_2 , disfunción miocárdica.

Background: Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in pediatrics, and the myocardial dysfunction worsens the prognosis.

Objective: To determine the concordance between the veno-arterial difference of CO₂ (Pv-aCO₂) and myocardial dysfunction in children with severe sepsis and septic shock.

Materials and methods: Prospective observational study with concordance analysis. Simultaneously an echocardiogram, arterial and venous gases were performed in each patient, to measure the venoarterial difference of pCO₂, to assess the concordance between an ejection fraction of less than 60% and a Pv-aCO₂ greater than 5 mmHg in children hospitalized in Pediatric Intensive Care of the *Cardioinfantil Foundation*.

Results: Half of the patients were younger than 24 months with a predominance of males (53.7%). The main infectious focus was pulmonary in 56% of cases (survival of 91.2%). The patients who died presented higher value of the venous lactate (RIC 16.2-33.6 p= 0.02). No concordance was found between myocardial dysfunction (by echocardiography) and a Pv-aCO₂ greater than 5mmHg, in children with severe sepsis and septic shock, kappa value 0.28 (p = 0.38), but in children with normal central venous saturation a Pv-aCO₂ greater than 5mmHg, there was a significative concordance kappa value 0.89 (p <0.001) in a bidimensional analysis.

Conclusions: The CO₂ delta is not associated with the presence of myocardial dysfunction in children with severe sepsis and septic shock but the central venous saturation normal values with an altered CO₂ delta showed a significative concordance with myocardial dysfunction and may be useful as a complement in these cases.

Key words: Sepsis, cardiomyopathy, venoarterial difference of pCO₂, myocardial dysfunction.

1. Introducción

La sepsis constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica y uno de los principales diagnósticos de ingreso a terapia intensiva. Se considera que produce cerca de 4,300 muertes cada año en niños que representa cerca del 7% de toda la mortalidad infantil. Investigaciones recientes han demostrado una mortalidad global del 25% similar para países desarrollados y en vía de desarrollo ^(1,2,3,4). Se estima que más de un tercio de los niños que mueren en UCI de atención terciaria dentro de los Estados Unidos, tienen sepsis severa⁽⁵⁾.

Los avances médicos han permitido disminuir notablemente la mortalidad en los últimos años, desde un 97% en los años sesenta, hasta un 9% en la actualidad ^(3,6,7,8). Una intervención a tiempo con adecuadas herramientas diagnósticas podría llegar a modificar el curso clínico de la enfermedad más aún si se tienen metas y objetivos claros.

Cerca del 30% de los niños sépticos desarrollan disfunción miocárdica^(1,9). Para el diagnóstico, se han utilizado pruebas invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas con el fin de evaluar de manera directa o indirecta la función miocárdica; todas ellas con bondades y limitantes. Dentro de estas se ha considerado de acuerdo a las guías de sepsis recientes, que la saturación venosa central puede llegar a ser un buen indicador indirecto y meta terapéutica ⁽⁹⁾. Esta prueba tiene varios factores que pueden afectarla y dar lugar a interpretaciones erróneas. Es por esto que estudios en adultos, han sugerido que la diferencia Pv-aCO₂ puede ser un buen complemento en caso de tener una clínica sugestiva y valores normales o alterados de saturación venosa central ^(10,11,12).

Se ha propuesto dos mecanismos básicos que explican este aumento del gradiente arteriovenoso de CO₂ cuando está comprometida la perfusión, en estados de bajo gasto cardíaco. El primero se basa en la difusión de CO₂ en la circulación periférica y pulmonar, como función del flujo sanguíneo. En estados de bajo gasto cardíaco el tránsito por los lechos capilares es más lento, por lo tanto la sangre permanece más tiempo, haciendo que la relación ventilación perfusión aumentada en los pulmones disminuya la presión parcial de CO₂ en la sangre arterial causando hipocapnia y permitiendo mayor difusión de CO₂ hacia la sangre venosa en capilares periféricos con la consecuente hipercapnia y de esta manera

aumentando el gradiente Pv-aCO₂ a medida que el gasto cardíaco disminuye ^(3,11,13,14). El segundo mecanismo se refiere a los eventos que ocurren a nivel celular. Cuando hay una disminución del flujo sanguíneo (hipoxia isquémica), se produce un estado de anoxia celular, con un incremento en la producción de CO₂ y ácido láctico en el ciclo de Krebs secundario a un metabolismo anaerobio, produciendo por lo tanto un aumento en la diferencia de Pv-a CO₂ ^(11,15,16). Teniendo en cuenta estos aspectos consideramos importante determinar cuál es la utilidad del delta de CO₂ como predictor de disfunción miocárdica en niños con sepsis severa y choque séptico así como su utilidad cuando se analiza en el contexto de pacientes críticos con otros indicadores indirectos de función miocárdica.

2. Planteamiento del problema

La morbimortalidad en sepsis severa y shock séptico ha disminuido notablemente en los últimos años, posterior a la implementación de manejo dirigido a objetivos terapéuticos (3,6,7,8). La meta principal en el manejo consiste en mantener un gasto cardiaco mayor de 3.3 L/min/m² y menor de 6.0 L/min/m² (6). En la actualidad se utilizan diferentes métodos para medir el gasto cardiaco, siendo más precisos los más invasivos y los que además requieren más recursos humanos y tecnológicos para su uso (17); además muchos de estos no están disponibles en todos los centros de atención en salud en nuestro país. La alta carga de morbimortalidad de la sepsis y el choque séptico en la población pediátrica, así como la identificación de la disminución del gasto cardíaco como un factor de mal pronóstico, ha llevado a la necesidad de contar con pruebas confiables, prácticas y de fácil acceso para evaluar la función miocárdica de manera oportuna y de la misma manera llevar a cabo las intervenciones necesarias para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

El gradiente venoarterial de pCO₂ aumenta en estados de bajo gasto cardíaco, por enlentecimiento del tránsito capilar, alteración de la relación ventilación perfusión y aumentando la difusión de pCO₂ hacia la sangre venosa (15). Cuando hay una disminución del flujo sanguíneo (hipoxia isquémica), se produce un estado de anoxia celular, con un incremento en la producción de pCO₂ y ácido láctico en el ciclo de Krebs secundario a un metabolismo anaerobio, produciendo por lo tanto un aumento en la diferencia venoarterial de pCO₂ (11,15,7). Se puede concluir que el flujo sanguíneo es el principal determinante de la diferencia venoarterial de pCO₂ y por lo tanto puede ser usado para medir alteraciones en el gasto cardiaco (7,11).

Cerca del 30% de los niños sépticos desarrollan disfunción miocárdica (19). Aunque clínicamente existen signos y síntomas que sugieren compromiso cardíaco, no siempre son claros y con frecuencia necesitan medidas objetivas que confirmen el diagnóstico. Se han utilizado pruebas invasivas, mínimamente invasivas y no invasivas para evaluar de manera directa ó indirecta la función miocárdica. Todas ellas con bondades y limitantes. Dentro de estas se ha considerado de acuerdo a las guías de sepsis recientes, que la saturación venosa central puede llegar a ser un buen indicador indirecto y meta terapéutica (9). Esta

prueba tiene varios factores que pueden afectarla y dar lugar a interpretaciones erróneas. Es por esto que estudios en adultos, han sugerido que la diferencia Pv-a CO₂ puede ser un buen complemento en caso de tener una clínica sugestiva y valores normales ó alterados de saturación venosa central ^(9,11,12).

Teniendo en cuenta los principios fisiológicos, se ha planteado la medición de la diferencia venoarterial de pCO₂, como un posible predictor de función miocárdica en pacientes con sepsis severa y choque séptico, sin embargo hasta el momento no hay estudios en la población pediátrica que lo evalúen ^(14,15,16).

Pregunta de investigación

¿Es la diferencia venoarterial de pCO₂, un predictor de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico?

3. Justificación

El gasto cardíaco es uno de los principales determinantes de mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis, por lo tanto se han estudiado métodos de medición para este parámetro con el fin de brindarle al paciente un manejo adecuado y oportuno. El método ideal en un paciente críticamente enfermo debe ser rápido, confiable, disponible y en lo posible no invasivo.

Estudios en pacientes adultos, han planteado la medición del gradiente venoarterial de pCO₂ como predictor de gasto cardíaco, teniendo en cuenta que se acerca mucho a las características mencionadas. Sin embargo, hasta el momento no hay estudios en pacientes pediátricos con sepsis que evalúen sus características operativas y nos den un respaldo científico para su uso clínico ^(3,9,14,15,16).

Estudios que han evaluado los determinantes de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico, han encontrado una importante asociación con la disminución del gasto cardíaco, a diferencia de los adultos ^(3,7,9,13). Se ha intentado buscar pruebas diagnósticas que permitan realizar una evaluación oportuna y práctica de este parámetro, para realizar una intervención clínica adecuada, que permita mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Este estudio pretende evaluar la concordancia entre el ecocardiograma y la medición de Pv-a CO₂, para así determinar la posibilidad de usarla para identificar tempranamente el compromiso de la función miocárdica en pacientes con sepsis severa y choque séptico, para así realizar una intervención oportuna que permita mejorar su pronóstico.

4. Marco teórico

4.1 Epidemiología

La sepsis en la población pediátrica, es una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su incidencia tiene una distribución bimodal, con un pico en la edad neonatal cuando ocurre en 4,3 de cada 1000 recién nacidos y el segundo pico alrededor de los 2 años de edad, dos momentos críticos en el desarrollo del sistema inmune. El 60% de los casos de sepsis neonatal ocurren en los primeros 5 días de vida, con una mortalidad de 20% aproximadamente ^(1,13).

Los avances médicos han permitido disminuir notablemente la mortalidad en los últimos años, desde un 97% en los años sesenta, hasta un 9% en la actualidad ^(3,6, 7,8).

En los últimos años, se ha logrado importantes avances en el entendimiento y manejo de la sepsis, con una disminución progresiva de su mortalidad, sin embargo aún tiene una importante representación en la población pediátrica.

Además representa un importante costo para los sistemas de salud en todo el mundo; el costo anual en Estados Unidos se estima en 4 billones de dólares⁽³⁾. Se estima que más de un tercio de los niños que mueren en UCI de atención terciaria dentro de los Estados Unidos tienen sepsis severa ⁽⁵⁾.

Uno de los estudios más grandes que se ha realizado para evaluar a prevalencia de la sepsis severa en la población pediátrica, es el estudio prospectivo SPROUT realizado en 128 sitios en 26 países en el año el año 2013-2014 en el que se evaluaron 6,925 pacientes de los cuales 569 tuvieron sepsis grave con una prevalencia de 8,2%, los sitios de infección más frecuentes fueron respiratorio en 40%, hematológico 19% con una mortalidad hospitalaria del 25%. El 67% de los pacientes tenían disfunción multiorgánica al momento del reconocimiento de la sepsis, y 30% posteriormente desarrollaron una disfunción multiorgánica nueva o progresiva. Los sistemas que se comprometen con mayor frecuencia son el respiratorio en 82.7% de casos y el cardiovascular en 70.2% ⁽⁸⁾.

4.2. Enfoque, reconocimiento y manejo

La mayoría de estudios se han enfocado en la identificación rápida de los pacientes con sospecha de shock séptico para desencadenar una rápida evaluación clínica y la implementación de los esfuerzos de reanimación apropiados⁽⁷⁾. El consenso internacional de sepsis en pediatría publicado en el 2005 y la estrategia de terapia dirigida a objetivos tempranos en choque, han planteado la gran importancia de identificar metas claras en el manejo de estos pacientes desde su ingreso al servicio de urgencias^(13,18). En la actualización posterior de 2014 y la última versión de 2017 no hay cambios en las directrices, la recomendación se basa en que mediante un abordaje institucional y no solo profesional, se implementen paquetes de reconocimiento, resucitación - estabilización y rendimiento⁽⁷⁾.

Diferentes herramientas se han implementado para orientar la terapia del shock séptico por objetivos, entre estas la perfusión distal menor a 2 segundos, frecuencia cardiaca, tensión arterial y gasto urinario normales, saturación venosa mayor de 70%, gasto cardiaco 3.3-6.0 L / min / m² ^(7,12,18). Este último es difícil de medir sin monitoreo invasivo, por lo tanto se han estudiado herramientas que de forma indirecta nos permitan tener una idea de su compromiso.

4.3 Diagnostico de sepsis

La sepsis se define como la presencia de SIRS (signos de respuesta inflamatoria sistémica) sumada a la sospecha de infección o la prueba de la misma ⁽¹³⁾.

SIRS se define como la presencia de dos o más de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser alteración de la temperatura o recuento de leucocitos: ⁽¹³⁾

Tabla 1. *Definición de SIRS.*¹³

Temperatura > 38,5°C o < de 36°C
Alteración de la frecuencia cardíaca Taquicardia: Dos desviaciones estándar por encima de lo normal para la edad en ausencia de estímulos externos, estimulación dolorosa o elevación sin explicación por 30 min – 4 horas. Para menores de 1 año: Bradicardia definida como frecuencia cardíaca menor a percentil 10 para la edad en ausencia de estímulos vagales, cardiopatías o beta-bloqueadores o disminución persistente inexplicada por 30 minutos.
Alteración de la frecuencia respiratoria: Frecuencia respiratoria mayor a 2 desviaciones estándar para el valor normal según la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con enfermedad neuromuscular o anestesia.
Alteración del recuento de leucocitos: Aumentados o disminuidos según valor normal para la edad, o con presencia de 10% o más de formas inmaduras en ausencia de leucopenia inducida por quimioterapia.

Fuente: Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8.

La sospecha de infección se determina según la historia clínica, examen físico y paraclínicos realizados. La infección comprobada se define con la presencia de un microorganismo en cultivo, reacción en cadena de polimerasa, etc.⁽¹³⁾.

La sepsis severa se define como la presencia de sepsis sumada a disfunción cardiovascular o síndrome de dificultad respiratoria aguda o dos o más fallas en alguno de los demás sistemas (renal, hematológico, neurológico, hepático). El choque séptico se define como sepsis y disfunción cardiovascular^(3,13).

Tabla 2. *Criterios de Disfunción de sistemas*⁽¹³⁾..

<p><u>Cardiovascular:</u></p> <p>Cuando a pesar de la administración de Bolos completando mínimo 40 ml / kg en 1 hora:</p> <ul style="list-style-type: none">- Se presenta Hipotensión definida como tensión arterial sistólica menor al percentil 5 para la edad o 2 SD por debajo de lo normal para Edad.- Necesidad de drogas vaso activas para mantener presión arterial en el rango normal.- Dos de los siguientes:- Acidosis metabólica inexplicable: Déficit de Base mayor a 5,0 mEq/L.- Aumento del lactato arterial 2 veces el límite superior de la normal.- Oliguria como la producción de orina menor o igual a 0,5 ml / kg / hr.- Tiempo de llenado capilar menor a 5 segundos.- Diferencia de temperatura central a periférica mayor a 3 °C.
<p><u>Respiratorio:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- PaO₂/FIO₂ (PAFI) <300 en ausencia de cardiopatía o enfermedad pulmonar preexistente.- PaCO₂ 65 torr o 20 mm Hg más de referencia PaCO₂.- Requerimiento de 50% FiO₂ para mantener la saturación 92%- Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva.
<p><u>Neurológica:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Glasgow menor o igual a 11, ó Cambio agudo en el estado mental con una disminución de la puntuación de Glasgow en 3 puntos de la línea de base.
<p><u>Hematológica:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Plaquetas < o igual a 80.000/mm³ o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas más alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas / o pacientes oncológicos)- INR > o igual a 2.
<p><u>Renal:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Creatinina sérica 2 veces el límite superior para la edad o elevación de 2-veces la basal.
<p><u>Hepática:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Bilirrubina total de 4 mg/dl, ó ALT 2 veces el límite superior de la normal para la edad.

Fuente: Goldstein B, Giroir B, Randolph A and the Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.

4.4 Fisiopatología de la sepsis

La sepsis es uno de los síndromes más antiguos de la medicina. Descrito por Hipócrates como el proceso por el cual la carne se pudre, los pantanos generan aire viciado y las heridas se infectan ¹⁹. Inicialmente explicado por la invasión por gérmenes del torrente sanguíneo, sin embargo con el advenimiento de los antibióticos esta teoría no explicó completamente la patogénesis de la sepsis: muchos pacientes con sepsis murieron a pesar de la erradicación exitosa del patógeno²⁰. En 1992, un panel de consenso internacional definió la sepsis como una inflamación sistémica como respuesta a la infección, señalando que la sepsis podría surgir en respuesta a múltiples causas infecciosas ²¹. En 2003, un segundo consenso reunió la mayoría de estos conceptos, concluyendo que los signos secundarios a una respuesta inflamatoria sistémica son vistos en muchas condiciones infecciosas y no infecciosas por lo tanto no son útiles distinguiendo la sepsis de otras condiciones ²².

La fisiopatología de la sepsis es muy compleja. Se considera que la respuesta específica en cualquier paciente depende del patógeno causante (carga y virulencia) y del huésped (características genéticas y enfermedades coexistentes), con respuestas diferenciales a nivel local, regional y sistémico ²⁰. La presencia de micro-organismos y sus toxinas, desencadenan una respuesta del sistema inmune, el cual además de atacar la infección, produce un daño en los tejidos del huésped cuando hay una respuesta inflamatoria excesiva. El endotelio juega un papel vital en los procesos de inflamación, protrombosis y alteración de fibrinolisis asociados a la sepsis, los mediadores como FNT α , factor activador de plaquetas, leucotrienos, tromboxano A, citoquinas y prostaglandinas causan daño endotelial, aumento de permeabilidad del endotelio, formación de microémbolos y perpetuación de la respuesta inflamatoria, llevando a edema intersticial, hipovolemia, disfunción multiorgánica ³²⁰.

La sepsis constituye un continuo, desde los signos de respuesta inflamatoria sistémica en sus fases iniciales, hasta el choque séptico en su fase final. Este continuo puede desarrollarse en horas o días, con una gran variabilidad en la presentación clínica ⁽⁶⁾.

El aumento de permeabilidad vascular y vasodilatación (disminución de la resistencia vascular sistémica), llevan a una mala distribución del flujo sanguíneo, hipovolemia e hipotensión. El gasto cardíaco puede estar normal o disminuido según el papel de los

mecanismos compensadores. Además de lo descrito anteriormente, algunos mediadores inflamatorios producen directamente un efecto negativo sobre la función miocárdica ⁽⁴⁾.

A nivel cardíaco se espera que un corazón sano sea capaz de compensar la disminución patológica de postcarga mediada por sepsis con un incremento de tres a cuatro veces el valor normal del gasto cardíaco, lo cual no siempre ocurre en pacientes con sepsis, no logrando una compensación suficiente para mantener la presión arterial. Esta alteración se ha reconocido como “cardiomiopatía séptica”, la cual es completamente reversible y se ha descrito como un estado de hibernación, responsable de un importante número de desenlaces fatales en sepsis. Se cree que en muchos casos es una entidad subdiagnosticada ⁽²³⁾.

Se han encontrado importantes diferencias en cuanto a la respuesta hemodinámica en la sepsis entre los niños y adultos. En los adultos se produce una disfunción miocárdica con disminución de la fracción de eyección, pero con mantenimiento del gasto cardíaco mediado por taquicardia y dilatación ventricular. La ausencia de estos mecanismos compensadores y la resistencia vascular sistémica disminuida, se han reconocido como marcadores de mal pronóstico ^(3, 7,13).

Por el contrario, los niños al tener una frecuencia cardíaca basal más elevada, tienen una reserva disminuida y una menor posibilidad de compensación por medio de este mecanismo⁽⁷⁾. En los niños, a diferencia de los adultos, uno de los principales determinantes de mal pronóstico en choque séptico es la disminución del gasto cardíaco, lo cual justifica la importancia y utilidad de su medición en estos pacientes, así como las intervenciones para mantener una cifra adecuada ^(3,24). Se ha encontrado que el mantenimiento de un adecuado índice cardíaco en niños con choque séptico, mejora la supervivencia, teniendo en cuenta que el aporte de oxígeno es el principal determinante del consumo a diferencia de los adultos en quienes lo es la extracción de oxígeno⁽⁷⁾.

Un estudio que comparó la alteración del gasto cardíaco en pacientes que sobrevivieron o no a una sepsis con disfunción orgánica múltiple, encontró que el 75% de los sobrevivientes tuvieron un valor normal de gasto cardíaco, mientras únicamente el 25% lo tenían disminuido. Por el contrario solo al 25% de los pacientes que fallecieron, se les

documentó un valor normal de gasto cardiaco, el 44% tuvieron una alteración moderada y el 31% una alteración severa o muy severa⁽²³⁾.

4.5 Medida de la diferencia venoarterial de PCO₂

El aporte de oxígeno está determinado por el gasto cardiaco (frecuencia cardiaca x volumen latido) y el contenido arterial de oxígeno (oxígeno unido a la hemoglobina + oxígeno disuelto en el plasma). El consumo de oxígeno depende del metabolismo de cada tejido y está determinado por el gasto cardiaco y la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Está determinado por el aporte de oxígeno en condiciones críticas. Cuando el aporte no es capaz de mantener el consumo se dice que se ha pasado el punto crítico y posteriormente las células tendrán que realizar un metabolismo anaerobio. Los mecanismos compensadores cuando disminuye el aporte de oxígeno son el aumento del gasto cardiaco o el aumento de la extracción arteriovenosa de oxígeno, intentado mantener el consumo requerido para las necesidades metabólicas. El principal determinante del consumo de oxígeno en niños es el aporte de oxígeno, no la extracción. El estado de disoxia se produce cuando el aporte de oxígeno ya no es capaz de mantener el consumo^(3, 7,10,11).

Se han propuesto dos mecanismos básicos que explican este aumento del gradiente venoarterial de pCO₂ cuando está comprometida la perfusión, en estados de bajo gasto cardíaco. El primero se basa en la difusión de pCO₂ en la circulación periférica y pulmonar, como función del flujo sanguíneo. En estados de bajo gasto cardíaco el tránsito por los lechos capilares es más lento, por lo tanto la sangre permanece más tiempo, haciendo que la relación ventilación perfusión aumentada en los pulmones disminuya la presión parcial de pCO₂ en la sangre arterial causando hipocapnia y permitiendo mayor difusión de pCO₂ hacia la sangre venosa en capilares periféricos con la consecuente hipercapnia y de esta manera aumentando en gradiente arteriovenoso de pCO₂ a medida que el gasto cardíaco disminuye^(3,11,13,25).

El segundo mecanismo se refiere a los eventos que ocurren a nivel celular. Cuando hay una disminución del flujo sanguíneo (hipoxia isquémica), se produce un estado de anoxia celular, con un incremento en la producción de pCO₂ y ácido láctico en el ciclo de Krebs secundario a un metabolismo anaerobio, produciendo por lo tanto un aumento en la Pv-a

CO₂ ^(11,15,16). Por el contrario, en el caso de la hipoxia hipoxémica pura (es decir sin compromiso de la perfusión), se ha observado que la diferencia venoarterial de pCO₂, permanece constante. ^(9,25).

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que el flujo sanguíneo es el principal determinante de la diferencia venoarterial de pCO₂, no la disoxia y por lo tanto puede ser usado para medir alteraciones en la perfusión o en el flujo sanguíneo, es decir el gasto cardiaco y diferenciarlas de la presencia de disoxia ^(9,11).

4.6 Disfunción cardiaca en sepsis

Los mecanismos fisiopatológicos del shock séptico son diferentes en la edad pediátrica. Mientras que en los adultos la causa predominante de mortalidad es la parálisis vasomotora, con aumento del gasto cardiaco mediante mecanismos compensadores como lo son taquicardia y dilatación ventricular, en los niños el mecanismo típicamente es hipovolemia, por lo tanto responden bien a la reanimación hídrica. Además en la edad pediatría el bajo gasto cardiaco y la baja resistencia vascular sistémica se asocian con mortalidad en el shock séptico pediátrico. La meta terapéutica de CI 3.3-6.0 L/min/m² puede mejorar la supervivencia ⁽⁷⁾.

La disfunción cardíaca puede complicar el curso del shock séptico con implicaciones significativas para la supervivencia del paciente ⁽²⁶⁾. La miocardiopatía inducida por sepsis es una complicación de la sepsis grave y el shock séptico descrito por primera vez por Parker et al. en 1984 como una depresión miocárdica reversible que ocurre en pacientes con shock séptico ⁽²⁷⁾. En la miocardiopatía inducida por sepsis, hay una lesión del miocardio mediada por citoquinas inflamatorias y disfunción mitocondrial ⁽²⁸⁾. Además, la hipoxia y la acidosis, la hipotensión y la hipovolemia, las alteraciones metabólicas, las alteraciones de la coagulación se han propuesto como mecanismos clave en la génesis de la disfunción miocárdica ⁽²⁶⁾. La producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno aumenta, y los sistemas antioxidantes naturales no pueden contrarrestar esta generación de radicales libres. Las especies reactivas interfieren con muchas funciones celulares básicas, principalmente a través de la destrucción de proteínas, lípidos y la integridad de los ácidos nucleicos, comprometiendo la función enzimática, la estructura y el rendimiento mitocondrial y la señalización intracelular, todo lo cual conduce a insuficiencia contráctil cardíaca ⁽²⁶⁾. La

miocardiopatía inducida por sepsis se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y fracción de eyección disminuida ^(26,27,28).

El tratamiento va enfocado a mantener una adecuada estabilidad hemodinámica además del manejo adecuado de la infección ⁽²⁹⁾.

La diferencia venoarterial de pCO₂, puede ser usada como un índice global de perfusión y durante la resucitación de pacientes con choque séptico, puede detectar la persistencia de una alteración en la perfusión aún después de lograr la meta de saturación venosa de oxígeno. En estos casos se ha encontrado una relación inversa con el índice cardíaco ^(14,30).

4.7 Medición del gasto cardiaco

Al inicio del shock séptico hay evidencia de bajo gasto cardiaco con hipoperfusión tisular, que es un factor crucial en el desarrollo de falla orgánica múltiple²⁵. Estudios han demostrado que el gradiente venoarterial de pCO₂ es inversamente proporcional al gasto cardiaco^{14,25,30}. Por esta razón, se considera que el monitoreo del gradiente venoarterial de pCO₂ puede ser una herramienta útil para evaluar la adecuación de la perfusión tisular durante la reanimación.

Dada su importancia, se ha investigado mucho a lo largo de la historia sobre métodos que permitan su medición. La creación de un método preciso y no invasivo es la meta de muchos grupos de investigación en monitorización hemodinámica ^(12,17). Aunque los métodos más precisos para medir el gasto cardiaco son los invasivos (requieren cateterización cardiaca), los cuales lo miden por medio del principio de Fick, varios estudios clínicos no han encontrado evidencia que indique que estos métodos sean una guía adecuada para el manejo ⁽¹⁷⁾. Por lo tanto, se han creado otras técnicas menos invasivas y con menos complicaciones para medir el gasto cardiaco e identificar de forma temprana a los pacientes con riesgo de inestabilidad hemodinámica, como el Doppler esofágico, el ecocardiograma transesofágico y transtorácico, los métodos de presión de pulso que utilizan vasos periféricos, el análisis de la onda de pulso arterial, entre otros ^(12,17).

El ecocardiograma es una medida no invasiva e indirecta de la función cardíaca. La función sistólica se estima por medio del análisis de los cambios en el tamaño del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco. Las medidas más usadas con la fracción de acortamiento (FA) y la fracción de eyección (FE) ⁽³¹⁾.

La fracción de acortamiento mide el grado de acortamiento sistólico del eje menor del ventrículo izquierdo. Se calcula usando el modo M y se expresa en porcentaje. El valor normal es 28- 40%⁽³¹⁾.

$$FA = (DDVI - DSVI / DDVI) \times 100$$

DDVI: diámetro diastólico del VI, DSVI: diámetro sistólico del VI

La fracción de eyección es el volumen expulsado en cada latido, se calcula en modo 2D, se expresa en porcentaje. El valor normal es 54- 75% ³¹.

$$FE = (VFD - VFS / VFD) \times 100$$

VFD= Volumen de fin de diástole de VI. VFS= Volumen de fin de sístole de VI

4.7 Estado del arte

Algunos estudios realizados en unidades de cuidado intensivo de adultos, plantean la diferencia venoarterial de pCO₂, como un nuevo objetivo en la terapia dirigida de la sepsis, teniendo en cuenta que en la resucitación de pacientes con choque séptico podemos encontrar una normalización de la relación aporte – demanda de oxígeno, representada por una adecuada saturación venosa de oxígeno, sin embargo la presencia de una alteración de la función miocárdica y por lo tanto hipoperfusión, podría ser sub-diagnosticada si no es evaluada. Por lo tanto para su evaluación es necesario realizar pruebas adicionales y se plantea la diferencia venoarterial de pCO₂ aumentada, como representante de hipoperfusión, para detectar pacientes inadecuadamente resucitados ^(15,16, 25).

Los estudios publicados en la población pediátrica son escasos. Un estudio realizado por Furqan y cols, en Pakistán, incluyó 57 pacientes pediátricos en postoperatorio de corrección

de cardiopatía congénita con uso de bypass, para evaluar la diferencia venoarterial de pCO_2 como marcador de bajo gasto cardíaco. Este estudio concluyó que la diferencia venoarterial de pCO_2 aumentada, puede ser utilizada en conjunto a la disminución de saturación venosa, como marcador de bajo gasto cardíaco ⁽³²⁾.

En un estudio más reciente publicado en 2014 por Chen y cols, se incluyó 48 niños con shock séptico atendidos en el Shanghai Children's Hospital entre junio de 2012 y mayo de 2014. El objetivo fue evaluar la diferencia venoarterial de pCO_2 en la valoración de la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en niños con shock séptico que ya tenían saturación venosa central de oxígeno superior al 70% después reanimación temprana. Encontrando que diferencia venoarterial de pCO_2 es un biomarcador sensible para evaluar la perfusión tisular, y que los pacientes con una diferencia venoarterial de $pCO_2 \geq 6$ mmH tuvieron mortalidad más alta, valores más altos de lactato y mayor duración de vasoactivos que los pacientes con una diferencia venoarterial de $pCO_2 < 6$ mmHg ⁽³³⁾.

Hasta el momento no hay más estudios publicados que evalúen la diferencia venoarterial de pCO_2 en pacientes pediátricos con sepsis.

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Determinar la concordancia entre la diferencia venoarterial de CO_2 (Pv-aCO_2) y el ecocardiograma para el diagnóstico de disfunción miocárdica en niños con sepsis severa y choque séptico en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

5.2 *Objetivos específicos*

- Caracterizar sociodemográficamente los pacientes en estudio.
- Identificar los valores de fracción de eyección, el gradiente venoarterial de pCO_2 y los valores de saturación venosa en pacientes atendidos en la institución con sepsis.
- Establecer la probabilidad de predicción de la diferencia venoarterial de pCO_2 para disfunción miocárdica en pacientes con saturación normal y alterada

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Para llevar a cabo los objetivos del estudio, se realizó un estudio prospectivo observacional con análisis de concordancia, entre una fracción de eyección menor al 60% obtenido a través de ecocardiograma transtorácico y una diferencia entre la Pv-a CO₂ mayor a 5 mmHg, en población de pacientes con diagnóstico de choque séptico, durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, Colombia en el periodo comprendido entre Enero de 2011 y enero de 2014 .

6.2 Población y muestra

Universo: Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años con sepsis severa y choque séptico de acuerdo con el consenso internacional de Sepsis pediátrica ^(18,32).

Población en estudio: Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años choque séptico que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá entre Enero de 2011 y enero de 2014 .

Marco muestral: Se atendieron en total 1159 niños en el periodo de estudio, de los cuales 375 cursaban con sepsis severa y choque séptico. De estos pacientes 308 no cumplían criterios de inclusión: 75 con cardiopatía activa o antecedentes, 45 recibían esteroide en infusión continua por falla suprarrenal relativa asociada, no disponibilidad de ecocardiograma simultáneo en 58 pacientes, 60 niños con enfermedad pulmonar crónica y 70 pacientes tenían acceso venoso central femoral. Finalmente cumplieron criterios de inclusión 67 niños, Los accesos venosos yugulares fueron pasados guiados por ecografía y en ningún caso se realizó más de tres punciones para canalizar el acceso vascular venoso ó arterial. En todos los casos estudiados se confirmó por radiografía de tórax que los catéteres estuvieron ubicados en unión cavo-atrial antes de tomar muestra de gases para garantizar que el catéter estaba bien ubicado.

6.3 Muestra

Se incluyeron todos los pacientes de forma secuencial en el periodo descrito, mediante un muestreo por conveniencia.

Para determinar si existen diferencias en la proporción de disfunción miocárdica en el punto de corte ≥ 5 mmHg comparado con < 5 mmHg de la diferencia venoarterial de pCO₂, se utilizó el método normal asintótico con una confiabilidad del 95% (error alfa = 0,05), para una diferencia en el grupo de ≥ 5 mmHg de 40% vs en el grupo de < 5 mmHg de 0%, mostrando un poder o potencia de 92,5% (VT: 0,075) para el tamaño de muestra obtenido de 34 pacientes.

6.4 Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes de 1 mes a 17 años de edad, que se encontraban o ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil, con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico.	Pacientes con diagnóstico de cardiopatía activa con repercusión en la función cardíaca o cualquier otra condición que altere la función cardíaca.
Pacientes con acceso venoso central en unión cavoatrial (Indispensable para la toma de gases venosos centrales).	Neumopatía crónica: Pacientes con diagnóstico confirmado de asma, síndrome sibilante persistente, displasia broncopulmonar, secuelas de enfermedad pulmonar crónica del recién nacido; que hubieran tenido 4 o más exacerbaciones en el último año o más de 3 en los últimos 6 meses previos al ingreso.
	Pacientes en quienes la alteración de PaCO ₂ o PvCO ₂ pudiera haber sido explicada por cualquier otra condición diferente a sepsis (Ej. Intoxicación por

monóxido de carbono).

Pacientes con nutrición parenteral

6.5 Fuentes de información y recolección de los datos

La información fue tomada en tiempo real y fue registrada día a día en el formato diseñado para tal fin.

Se realizó la inclusión de los pacientes al estudio por parte de los Intensivistas Pediatras y residentes de Pediatría de la UCIP, entre Enero de 2011 y enero de 2014, previa realización de consentimiento informado y firma de autorización por parte de los padres del paciente, según las recomendaciones del comité de ética de la institución. Se realizó la inclusión al estudio por medio de un formato de recolección de datos, posteriormente se realizó una base de datos electrónica a partir de la cual se realizó los cálculos estadísticos respectivos. (Ver en anexos).

6.6 Definiciones operacionales de las variables

Tabla 3. Matriz de variables

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional	Codificación	Tipo y naturaleza de la variable
Edad	Tiempo que a contar desde que nació ha vivido una persona.	Registro de ingreso calculado por fecha de nacimiento	Años o meses cumplidos	Cuantitativa de razón
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Registro en historia clínica	F M	Cualitativa Nominal
Disfunción miocárdica	Fracción de eyección menor de	Reporte de ecocardiogram a	Si No	Cualitativa nominal

	60%, fracción de acortamiento menor de 30%, estimación de función por el ecocardiograf ista.			
Diferencia venoarterial de PCO ₂	Resultado de la sustracción del valor de PvCO ₂ – PaCO ₂ .	Reporte de gases arteriales y venosos (Mayor a 5 mmHg, SI – NO).	Mayor a 5mmHg Menor o igual a 5mmHg	Cualitativa ordinal
Saturación venosa de oxígeno	La saturación venosa mixta de oxígeno es la suma de las distintas saturaciones de oxígeno de la sangre venosa procedente de los lechos vasculares de los diferentes órganos del cuerpo	Reporte de gases venosos	Mayor a 70% Menor o igual a 70%	Cualitativa ordinal

	humano.			
Antecedentes	Condición médica de importancia además de diagnóstico de sepsis.	Registro en Historia clínica.	Opciones en historia clínica.	Cualitativa nominal
Politraumatismo	Lesión de dos o más órganos o tejidos por acciones mecánicas externas.	Historia clínica de Ingreso.	Si No	Cualitativa nominal.
Post-quirúrgico	Estado posterior a un procedimiento o quirúrgico.	Historia clínica de Ingreso.	Si No	Cualitativa nominal.
Foco de infección (procedencia de la sepsis).	Sitio de infección primaria.	Registro en la historia clínica.	Lugar	Cualitativa nominal.
Anemia	Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre, por debajo de	Niveles de hemoglobina <10 mg/dl	Si No	Cualitativa nominal

	los valores considerados como normales.			
Disfunción de otros sistemas diferentes al cardiovascular	Compromiso en la función de un sistema según los criterios expuestos previamente en el marco teórico.	Registro en la historia clínica de disfunción: Respiratoria Hepático Renal Hematológica Neurológica	Respiratoria Hepático Renal Hematológica Neurológica	Cualitativa nominal
Monitorización	Acción y efecto de controlar constantes vitales.	INVASIVA: Catéter Arterial y Venoso con monitoreo continuo, Gasometría por turno. NO INVASIVA: Monitoreo continuo de signos vitales, diuresis.	Invasiva No invasiva	Cualitativa nominal.
Bolos de cristaloides	Manejo inicial del choque con terapia	ESTANDAR: Hasta 3 bolos de 20cc/k AVANZADA:	Estándar Avanzada	Cualitativa ordinal

	hídrica.	Mas de 3 Bolos.		
Bolos de coloides	Un coloide es un sistema físico-químico compuesto por dos fases: una <i>continua</i> , normalmente fluida, y otra <i>dispersa</i> articulada.	Si-No	Si No	Cualitativa nominal.
Transfusiones	Aplicación de algún componente sanguíneo.	Glóbulos Rojos Plaquetas Plasma Fresco Congelado	Glóbulos Rojos Plaquetas Plasma Fresco Congelado	Cualitativa nominal.
Medicamentos vasoactivos	Medicamento que tiene efecto sobre la musculatura vascular o cardíaca.	Dopamina Dobutamina Adrenalina Vasopresina Milrinone Noradrenalina Levosimendan	Dopamina Dobutamina Adrenalina Vasopresina Milrinone Noradrenalina Levosimendan	Cualitativa nominal
Uso de corticoides	Administración de corticoide sistémico	Si-No	Si No	Cualitativa nominal

Requerimientos de ventilación mecánica	La ventilación mecánica es un procedimiento de respiración artificial que sustituye función del sistema pulmonar.	Si-No	Si No	Cualitativa nominal
--	---	-------	----------	---------------------

6.7 Control de sesgos y calidad de los datos

En los criterios de exclusión se tuvo en cuenta las condiciones diferentes a la sepsis, que podrían afectar el resultado de las mediciones de pCO₂ arterial y venoso o la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma. Entre estas condiciones se incluyó la presencia de cardiopatía activa que podría afectar la función cardiaca de forma independiente a la presencia de sepsis, no se excluyó a los pacientes con antecedente de cardiopatía corregida sin afectación de la función cardiaca en el momento del estudio (Ej. Ductus arterioso persistente corregido en etapa neonatal). Además se excluyó a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica con 4 o más exacerbaciones en el último año o más de 3 en los últimos 6 meses previos al ingreso, debido a que esto podría afectar el pCO₂ basal del paciente. No se excluyeron a todos los pacientes con menos exacerbaciones ya que esto tiene una altísima prevalencia en la población pediátrica y el antecedente de menos episodios de exacerbaciones es poco probable que afecten la función pulmonar al punto que alteren el nivel basal de pCO₂. Se excluyó también a los pacientes con nutrición parenteral por su posible influencia en la producción de CO₂, con aportes de carbohidratos elevados para la necesidad del paciente lo cual puede generar aumento de la pCO₂.

A todos los pacientes incluidos se les realizó ecocardiograma, gases arteriales y venosos centrales, la realización de los paraclínicos no estaba condicionada.

Los cardiólogos pediatras que realizaron los ecocardiogramas, no conocían el estudio ni el resultado de la diferencia venoarterial de $p\text{CO}_2$ por lo tanto el reporte de disfunción o no disfunción fue independiente de los demás datos.

Se realizó una revisión de los pacientes incluidos al estudio, del cumplimiento de los criterios de selección, la realización del ecocardiograma y los gases arteriales y venosos centrales de acuerdo a las condiciones planteadas en el estudio y el adecuado registro de las variables en los formatos de recolección de datos.

Solo se incluyeron en el análisis de datos los que tuvieron un tiempo menor a 7 horas entre la realización de los dos paraclínicos mencionados aunque la mayoría de los pacientes no tuvieron una diferencia mayor a 1 hora.

Se buscó los datos faltantes en los formatos de recolección en las historias clínicas antiguas en los registros médicos de la Fundación Cardioinfantil, completando la información requerida exitosamente.

6.8 Plan de análisis de resultados

Se realizó un análisis univariado presentando las variables cualitativas en sus frecuencias absolutas y relativas, las variables de tipo cuantitativo se presentaron en estadígrafos de tendencia central y dispersión de acuerdo a la naturaleza de su distribución (normal o no normal).

Posterior a esto se realizó un análisis bivariado de acuerdo a la alteración en la Pv-a CO_2 , ecocardiograma con disfunción miocárdica y la muerte con pruebas de *ji-cuadrado* o Estadístico de Fisher (en caso de encontrar casillas con menos de 5 ítems) para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se aplicó una diferencia de medias para aquellas con distribución normal y pruebas no paramétricas (U Mann-Whitney) para las de distribución no normal.

Se aplicó la prueba *Kappa* para establecer la concordancia las variables que miden perfusión tisular por gasometría arteriovenosa (ScVO_2 y diferencia de la Pv-a CO_2) con la disfunción miocárdica medida por ecocardiograma.

Luego, para evaluar la concordancia se interpretó mediante el coeficiente de kappa según el índice de Cohen con su respectiva tabla:

Tabla 4. Interpretación índice de kappa

Índice kappa	Grado de concordancia
Menor 0.0	Nula
Entre 0.00 – 0.20	Insignificante
Entre 0.21 – 0.40	Pobre
Entre 0.41 – 0.60	Moderado
Entre 0.61 – 0.80	Bueno
Entre 0.81 – 1.00	Casi perfecto

Tomado de: Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960. 20:37-46

Posteriormente se realizó un análisis no paramétrico donde se evaluó si existe una modificación secuencial en el comportamiento de las variables de perfusión tisular y la disfunción miocárdica medida por el ecocardiograma a través de la prueba de McNemar dirigida al uso del delta de CO₂ posterior a la evaluación de la saturación venosa central. Finalmente se realizó un análisis multivariado entre estas tres variables.

7. Materiales y métodos

Se estudió los pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de sepsis severa y choque séptico, que cumplieron los criterios de inclusión y no cumplieron los criterios de exclusión del estudio.

A todos los pacientes incluidos, se les realizó gases arteriales, gases venosos centrales y ecocardiograma. Con los gases arteriales y venosos se calculó la diferencia o el gradiente venoarterial de $p\text{CO}_2$.

Se tomó el ecocardiograma como el patrón de oro para definir la presencia o no de disfunción miocárdica. El ecocardiograma fue realizado por el Cardiólogo(a) Pediatra de turno en la institución, con un total de 6 cardiólogos quienes fueron independientes del estudio, no conocían el resultado de las demás pruebas realizadas ni el curso del estudio.

El tiempo transcurrido entre la realización de las pruebas fue el mínimo posible (máximo de 7 horas de diferencia), para evitar que los cambios fisiopatológicos y las intervenciones terapéuticas alteren los resultados de las mismas.

Una vez se verificaba que el paciente cumplía criterios de inclusión el personal de enfermería basado en el protocolo institucional y no participante del estudio tomaba gases arteriales y venosos según la técnica ya normalizada en la institución a través de la línea arterial y el acceso central, de manera simultánea por dos miembros del personal.

La sangre arterial se obtuvo a partir de una línea arterial radial, braquial o femoral, se extrajeron 5 ml de sangre y luego se recogió 1 ml en la jeringa heparinizada. Después de esto, los 5 mL inicialmente extraídos fueron devueltos a través de la línea arterial, evitando así la anemización de los pacientes.

La sangre venosa se extrajo a través de un catéter venoso central localizado en la vena yugular interna o subclavia. Todas las muestras se recogieron en jeringas heparinizadas, sin dejar espacios ni burbujas en ellas. Para la muestra venosa, se extrajeron 10 ml de sangre a través del catéter venoso central y luego se recogió 1 ml en la jeringa heparinizada y se devolvieron al paciente los 10 ml originales de sangre. Las muestras se enviaron inmediatamente a través del sistema de tubos neumáticos, garantizando su procesamiento

en el menor tiempo posible, no superior a 15 minutos según las normas institucionales. Todas las muestras de sangre se analizaron en la misma máquina de gases (*Siemens Rapidlab® 1265, EEUU*) que realizó un análisis de los gases arteriales y venosos centrales. De manera simultánea con la toma de los gases arteriales y venosos se realizó Ecocardiograma modo M bidimensional con máquina MultiSync LCD 1990SX y técnica estándar por el equipo de Cardiología pediátrica de la institución, los cuales cuentan con más de 20 años de experiencia en el diagnóstico de cardiopatías congénitas al ser nuestro centro una institución de referencia local y regional para este tipo de patologías. El cardiólogo que realizó el ecocardiograma no conocía que el paciente estaba participando de la investigación ni el resultado de los gases procesados. El uso de vasoactivos e inotrópicos fue a criterio del intensivista y se mantuvo control glucémico por debajo de 180 mg/dl. Además se utilizaron estrategias de ventilación mecánica protectora cuando el paciente necesitaba soporte ventilatorio.

En el diseño del estudio se tuvo en cuenta los siguientes puntos:

- Comparación independiente y ciega con una prueba de referencia: Las pruebas que se realizaron en el estudio (ecocardiograma y diferencia venoarterial de pCO₂), son parte del estudio de rutina que se realiza a todos los pacientes con sepsis severa y choque séptico en la unidad de cuidado intensivo, por lo tanto los resultados de una prueba no condicionaron la realización de la otra. La interpretación de las pruebas es independiente porque los Cardiólogos Pediatras no conocían el resultado de la diferencia venoarterial de pCO₂ y los gases arteriales y venosos se procesan en el laboratorio, sin conocimiento del reporte de ecocardiograma ni del estado clínico del paciente.
- Espectro adecuado de pacientes en el estudio: La muestra incluyó pacientes con todo el espectro de la enfermedad, con o sin disfunción miocárdica y a todos se les realizó las pruebas mencionadas.
- El resultado de la prueba estudiada (diferencia venoarterial de pCO₂), no influyó en la realización del estándar (ecocardiograma) ya que las dos son pruebas de rutina realizadas en todos los pacientes con la situación clínica mencionada.
- Adecuada descripción de la prueba a estudio para permitir su reproducibilidad: La disfunción miocárdica en ecocardiograma está claramente definida por medidas objetivas y

reproducibles (fracción de eyección menor de 60%, fracción de acortamiento menor de 30%). La diferencia venoarterial de $p\text{CO}_2$, se obtuvo por medio de la sustracción del valor de $p\text{CO}_2$ venoso y arterial, valores exactos proporcionados por equipo de análisis de gases del laboratorio (el punto de corte fue una diferencia mayor o igual de 5 mmHg).

8. Consideraciones éticas

Basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2013, el protocolo se presentó ante el comité de investigación de la Fundación Cardioinfantil (ver anexos).

Los autores asumieron la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación y a mantener la exactitud de los datos y resultados. El estudio actual no presenta en su génesis ni en su desarrollo ningún conflicto potencial de interés ni ningún riesgo para la seguridad del paciente.

Las bases de datos utilizadas en este proyecto no fueron ni serán utilizadas ni distribuidas por entidades o sujetos diferentes a los investigadores directamente implicados en el estudio y solo se usarán con fines académicos.

Para acceder a la información de los pacientes y sus registros la Fundación Cardioinfantil expidió el aval al presente protocolo de investigación a través de la instancia correspondiente y autorizó el acceso a los pacientes y registros clínicos. Para la obtención de la información se solicitó el consentimiento informado por escrito. Durante el proceso se garantizó confidencialidad y custodia de la información recolectada.

Se mantuvieron los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía en todos los casos.

9. Aspectos administrativos

9.1 Cronograma

En la Tabla 4 se muestra el cronograma de actividades del trabajo de investigación.

Tabla 4. *Cronograma de actividades*

NOMBRE DE TAREA	DURACIÓN	FECHAS	
		COMIENZO	FIN
Diseño del protocolo de investigación	6 mes	01/11/2010	30/03/2012
Presentación y aprobación dirección de la FCI	1 día	08/10/2010	08/10/2010
Recolección de la información	3 años	01/01/2011	01/01/2014
Procesamiento de la información	17 meses	10/06/2014	20/10/2015
Análisis de datos	10 meses	01/02/2016	01/12/2016
Realización informe	4 meses	01/12/2016	01/04/2017
Revisión y presentación informe final	2 meses	01/04/2017	02/07/2017
Revisión y presentación de artículo	3 meses	01/07/2017	15/10/2017

9.2 Presupuesto

En la Tabla 5 se presenta el presupuesto del trabajo de investigación.

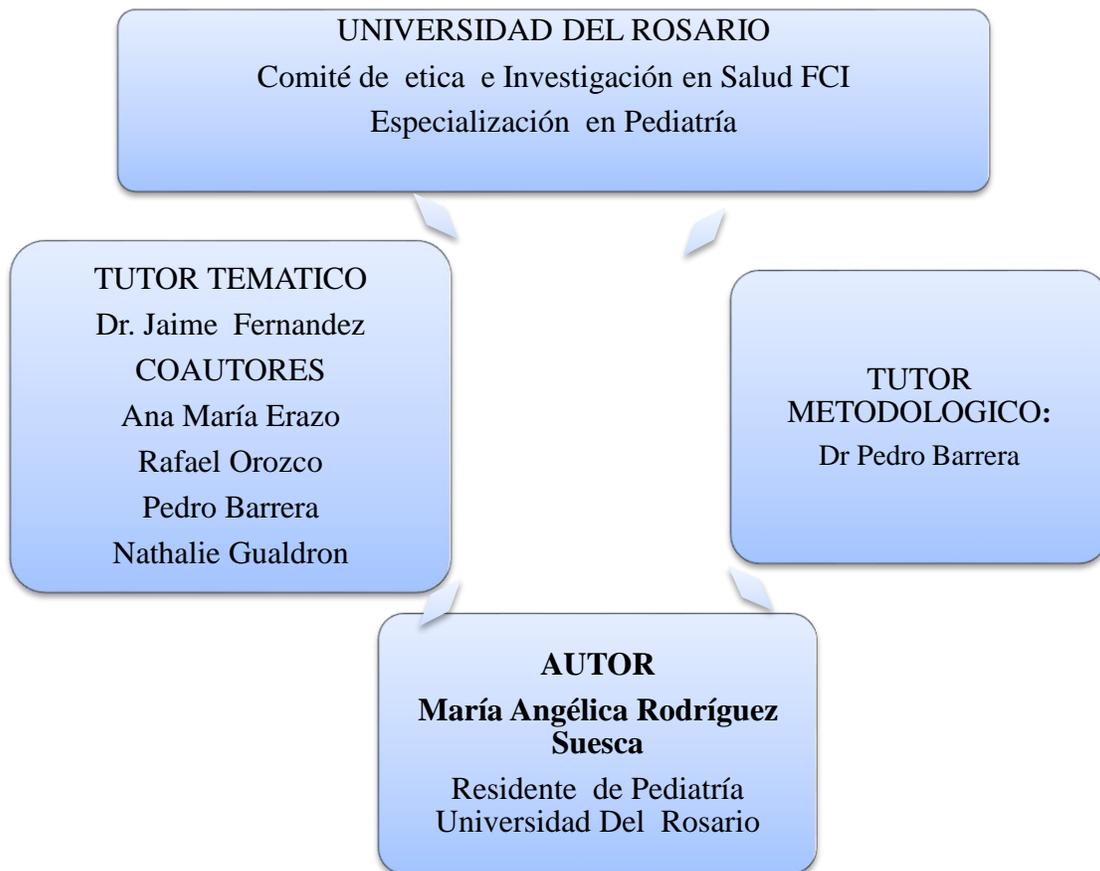
Tabla 5. Presupuesto

PRESUPUESTO	TIEMPO	VALOR
RECURSOS HUMANOS		
Investigadores:		
Dr. Jaime Fernández	10 hora x semana	\$5.544.000
RECURSOS TECNICOS		
Papel		\$20.000
Tóner		\$100.000
Gases arteriales y venosos		\$3.000.000
Ecocardiograma		\$20.000.000
OTROS GASTOS		
Transporte		\$300.000
COSTOS DE PRECIACIÓN		
-20% del valor total (Energía, agua, etc.)		\$5.740.000
TOTAL		\$34.704.000

8.3 Organigrama

En la Figura 2 se presenta el organigrama del trabajo de investigación.

Figura 2. Organigrama del trabajo de investigación



10. Resultados

10.1 Características demográficas y clínicas

Se encontró que entre los pacientes la edad tuvo una distribución no normal ($p < 0,01$) y la mitad de los pacientes estaban por debajo de los 24 meses (2 años) agrupándose la mayoría entre los 10 meses a 4 años, con edades que van desde el mes de vida hasta los 15 años, el sexo masculino presentó una mayor proporción (53,7%) con una relación cercana al 50% para ambos sexos y una relación de masculinidad es de 1,2 hombres por cada mujer del estudio.

El foco de infección más usual fue el pulmonar que en los casos registrados se presentó en más de la mitad de los pacientes (56%) seguidos por los focos abdominal y del SNC en el 12% de los casos, el resto de los focos se presentaron en menos del 3% de los pacientes. Solo un 3% de los pacientes sufrió algún tipo de politraumatismo y aproximadamente 1/3 provenían de cirugía. (Tabla 6.)

Tabla No 6. Distribución de frecuencias absolutas y relativas de variables clínicas en los pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Variable	Categoría	N		%
		N	%	% Valido
Sexo	Femenino	31	46.3	46.3
	Masculino	36	53.7	53.7
	Total	67	100.0	100.0
Foco Infeccioso	Pulmonar	19	28.4	55.9
	Abdominal	4	6.0	11.8
	Genital	1	1.5	2.9
	No identificado	1	1.5	2.9
	Bacteriemia	2	3.0	5.9
	Óseo	1	1.5	2.9

	SNC	4	6.0	11.8
	Urinario	1	1.5	2.9
	Faríngeo	1	1.5	2.9
	Subtotal	34	50.7	100.0
	Perdidos	33	49.3	
	Total	67	100.0	
Post-Quirúrgico	Si	23	34.3	34.3
	No	44	65.7	65.7
	Total	67	100.0	100.0
Politraumatismo	Si	2	3.0	3.0
	No	65	97.0	97.0
	Total	67	100.0	100.0

La supervivencia fue del 91,2% con 3 pacientes que fallecieron (mortalidad 8,8%). Al compararse los fallecidos con los supervivientes no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de disfunción cardíaca medida por ecocardiograma ($p: 1,00$), diferencia veno-arterial de CO₂ mayor a 5 ($p: 1,00$) o con una saturación venosa alterada ($p: 1,00$). Tampoco se encontraron diferencias al comparar variables clínicas como sexo ($p: 0,12$) el origen de la infección ($p: 0,19$) y presencia de falla orgánica múltiple ($p: 1,00$).

Tampoco se evidenciaron diferencias frente a intervenciones terapéuticas como la aplicación de bolos de cristaloides y/o coloides ($p: 0.77 - 1.00$) el requerimiento de soporte hemodinámico ($p: 1.00$) el requerimiento de ventilación mecánica ($p: 0.18$) ni el uso de corticoide sistémico ($p: 0,77$).

Al realizar el análisis de las variables de tipo cuantitativo se encontró que el valor del lactato venoso en los pacientes que no sobrevivieron fueron mucho mayor con una mediana de 4,3 (RIC 1.4-8.2) frente a aquellos que sobrevivieron (mediana: 1,1 – RIC: 0,8 – 1,5) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p: 0,02$).

Posteriormente se realizó un análisis de concordancia entre la disfunción miocárdica medida por el ecocardiograma y la presencia simultánea de alteración en la saturación venosa central y encontramos lo que se ha descrito en la literatura, una muy buena

concordancia entre estas dos variables. (*kappa* de 0.89). No obstante, la concordancia entre la disfunción miocárdica determinada por ecocardiograma y el delta de CO₂ fue débil (*Kappa* 0.28) (tabla 7).

Tabla No. 7 *Análisis de Concordancia entre la alteración del Delta de CO₂ y la saturación Venosa central baja con la disfunción miocárdica.*

Variable	Categoría	Ecocardiograma con Disfunción Miocárdica				<i>Kappa</i>
		Si		No		
		n	%	N	%	
Da-vCO₂ alterada	Si	9	13.4%	23	34.3%	0.28
	No	6	9.0%	29	43.3%	
SvO₂ alterada	Si	1	1.5%	4	6.0%	0.89
	No	14	20.9%	48	71.6%	
Total		15	22.4%	52	77.6%	

Se decidió ampliar el análisis de manera bidimensional con la prueba de McNemar y encontramos que cuando existe una saturación venosa central normal, el valor del delta de CO₂ alterado se correlaciona con disfunción miocárdica medida por ecocardiograma (Tabla 8).

Tabla No. 8 *Análisis de Concordancia entre la alteración del Delta de CO₂ y la saturación Venosa central baja.*

Variable	Categoría	SvO ₂ alterada				Total	<i>p</i>	<i>Kappa</i>	McNemar	
		Si		No						
		n	%	n	%	N	%			
Da-vCO₂ alterada	Si	3	4.5%	29	43.3%	32	47.8%	0.66+	0.57	<0.001
	No	2	3.0%	33	49.3%	35	52.2%			
Total		5	7.5%	62	92.5%	67	100.0%			

Este hallazgo fue confirmado al realizar un análisis multivariado donde encontramos que el análisis secuencial de estas 2 variables, permite detectar hasta un 64.3% de pacientes con disfunción miocárdica medida por ecocardiograma que presentan una saturación venosa central normal pero un delta de CO2 alterado – tabla 9.

Tabla No. 9 *Análisis multivariado de frecuencias absolutas y relativas de la Saturación venosa central baja y alteración en Delta de CO2 de acuerdo a la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma.*

Variable				Ecocardiograma con Disfunción Miocárdica							
				Si				No			
				n	%Fila	%Columna	%Total	n	%Fila	%Columna	%Total
SvO ₂ alterada	Si	Da-vCO ₂ alterada	Si	0	0.0%	0.0%	0.0%	3	100.0%	75.0%	4.5%
			No	1	50.0%	100.0%	1.5%	1	50.0%	25.0%	1.5%
	No	Da-vCO ₂ alterada	Si	9	31.0%	64.3%	13.4%	20	69.0%	41.7%	29.9%
			No	5	15.2%	35.7%	7.5%	28	84.8%	58.3%	41.8%

10. Discusión

Uno de los retos más importantes para los clínicos que se enfrentan a pacientes con choque séptico es poder determinar el grado y severidad de compromiso de muchos órganos que al estar afectados pueden cambiar dramáticamente el curso clínico de la enfermedad. Dentro de esta evaluación integral del paciente en choque, la microcirculación juega un papel fundamental pues es bien conocido que en algunos pacientes a pesar de lograr las metas en términos de macrohemodinamia, los pacientes pueden evolucionar a una disfunción microcirculatoria, que finalmente llevara al paciente a hipoxia tisular y disfunción orgánica^(30,34). Rivers y colaboradores sugieren que la terapia basada con objetivos puede reducir de manera importante la mortalidad en sepsis y relacionaron la ScvO₂ como parte de los objetivos de reanimación, a pesar que como dato aislado dicho parámetro disminuido no determina la respuesta a la reanimación, ni la severidad del paciente⁽³⁵⁾.

En nuestra experiencia con una cohorte de pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico en quienes de manera simultánea se buscó establecer si existía una concordancia entre un hallazgo de Pv-aCO₂ mayor a 5 y la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma, no encontramos dicha concordancia (K=0.28) al ajustarse a datos demográficos, severidad y origen de infección. Sin embargo, si encontramos que existe concordancia entre los pacientes con SatVC02 anormal y la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma (K = 0,89). Adicionalmente se decidió ampliar el análisis al grupo de pacientes que tenían SatVO₂ normal con un Pv-aCO₂ alterado y encontramos que existía una buena concordancia con la presencia de disfunción miocárdica en el ecocardiograma (McNemar < 0.001) en esta población estudiada.

Teniendo en cuenta que la ScVO₂ se afecta por muchas variables de manera directa e indirecta como indicador de disfunción miocárdica, la asociación de otro indicador en el grupo en que esta última puede ser normal, es de ayuda para detectar mayor número de pacientes que cursan con disfunción^(30,34). Los hallazgos de Ospina-Tascón y cols en la población adulta han encontrado que un aumento de la diferencia arteriovenosa en pCO₂ (mayor a 5 mmHg) refleja de manera confiable la presencia de hipoxia tisular y mal

desenlace en pacientes con sepsis y un valor normal se ha asociado con mejor tasa de aclaramiento de lactato e índice cardíaco ⁽³⁶⁾. Estos hallazgos sugieren que el Pv- aCO₂ puede ser un buen coadyuvante en este grupo de pacientes para evaluar de manera integral el grado de compromiso de la microcirculación y de manera indirecta la perfusión tisular.

De la misma manera Ospina –Tascon y cols han encontrado que el Pv- aCO₂ puede ser un buen indicador de intensidad de la reanimación hídrica en pacientes con sepsis, sugiriendo que puede ser de utilidad como coadyuvante en las metas de reanimación al encontrar que al persistir alterado luego de 12 horas existe mayor riesgo de mortalidad (RR 2,41 IC95% 1,42-4.10 p=0.001) ⁽³⁶⁾. Hallazgos similares encontró el grupo de Vallée y cols. En una población adulta de 50 pacientes con choque séptico buscaron evaluar la utilidad del Pv-aCO₂ como un buen complemento a la SvO₂ como meta de reanimación hídrica. Este grupo encontró que la reanimación guiada con el Pv-aCO₂ puede asociarse a un mejor aclaramiento de lactato (p<0.05) y sugieren que esta diferencia debería considerarse como una meta en la reanimación inicial importante en pacientes con choque séptico ⁽¹⁴⁾.

Estos hallazgos son en población adulta y la experiencia en pediatría es limitada. En un grupo de pacientes en post-operatorio cardiovascular, Muhamad y cols ⁽³⁷⁾ encontraron que el aumento en la Pv- aCO₂ asociado a una SvO₂ baja podría ser una buen predictor de bajo índice cardíaco en este grupo de pacientes (r=0.47; p=0.0011), lo que permitiría tomar decisiones clínicas más rápidas y ajustadas a las necesidades específicas de cada paciente.

Nuestra investigación arrojó datos similares, donde pese a que inicialmente no se encontró una adecuada relación entre la alteración en el ecocardiograma y una alteración en la diferencia venoarterial del CO₂, sí se pudo demostrar que una diferencia venoarterial de CO₂ mayor a 5 permite detectar un porcentaje importante de pacientes que cursan con disfunción miocárdica medida por ecocardiograma a pesar de presentar una saturación venosa central de O₂ normal, lo que permite tomar decisiones clínicas y optimizar el manejo del paciente pediátrico cuando se realiza un ejercicio secuencial donde primero se valora la ScVO₂ y si esta se encuentra mayor a 70% continuar con el análisis de la Pv-aCO₂.

Las principales limitantes de nuestra investigación son que al tratarse de un estudio prospectivo observacional realizado en un único centro se puede contar con sesgos de selección, pero estos se disminuyeron ingresando todos los pacientes que presentaron los

criterios de inclusión. De la misma manera entendemos que el ecocardiograma, por ser operador dependiente, presenta sesgos de información aunque nuestro centro es una institución de referencia regional de cardiopatías congénitas y las personas que realizan este examen cuentan con amplia experiencia en la realización de este examen.

Se requieren nuevos estudios complementarios en población pediátrica para el uso de esta medida de forma rutinaria en las unidades de cuidado intensivo en disfunción miocárdica secundaria a choque séptico.

12. Conclusiones y recomendaciones

El delta de CO₂ no se asocia a la presencia de disfunción miocárdica medida por ecocardiograma en niños con choque séptico. Sin embargo cuando existe una saturación venosa central normal la presencia de un delta de CO₂ alterado si es un buen predictor de disfunción miocárdica en estos pacientes y se convierte en una herramienta que complementa bien el análisis permitiendo así detectar los pacientes con disfunción miocárdica.

Por lo tanto se recomienda el uso del delta de CO₂ en pacientes con sepsis severa y shock séptico con el fin de detectar tempranamente a los pacientes con disfunción miocárdica y realizar intervenciones terapéuticas rápidamente. Así mismo, se recomienda el uso del delta de CO₂ para seguimiento de estos pacientes ya que es una medida costoefectiva y de fácil acceso en todas las Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico. A la hora de la interpretación se debe tener en cuenta la saturación venosa central, la cual debe estar normal para considerarla una medida confiable.

Recomendaciones

- Se necesitan estudios multicéntricos prospectivos que permitan corroborar nuestros hallazgos y fortalecer la diferencia venoarterial de pCO₂ como una herramienta de predicción de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos en condición crítica.
- Se pueden realizar estudios en población pediátrica en los que se evalúe la relación del delta de CO₂ y desenlaces finales como mortalidad, días de estancia y cantidad de días de necesidad de vasoactivos.

13. Referencias bibliográficas

1. Moloney-Harmon PA. Pediatric sepsis: The infection unto death. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005;17(4):417-429. doi:10.1016/j.ccell.2005.08.004.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.* Vol 43. Springer Berlin Heidelberg; 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
3. Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2003;19:413-440.
4. Fernández Sarmiento J, Araque P, Yepes M, Mulett H, Tovar X, Rodríguez F. Correlation between Arterial Lactate and Central Venous Lactate in Children with Sepsis. *Crit Care Res Pract.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/7839739.
5. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbbar KB. Pediatric Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(9):828-838. doi:10.1097/PCC.0000000000000254.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60. doi:10.1007/s00134-007-0934-2.
7. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002425.
8. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC.
9. Samaraweera SA, Gibbons B, Gour A, Sedgwick P. Arterial versus venous lactate: a measure of sepsis in children. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1055-1060. doi:10.1007/s00431-017-2925-9.
10. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit Care Clin.* 2011;27(2):299-326. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.013.
11. Gutierrez G, Wulf-Gutierrez M RD. Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004;17:107-117.

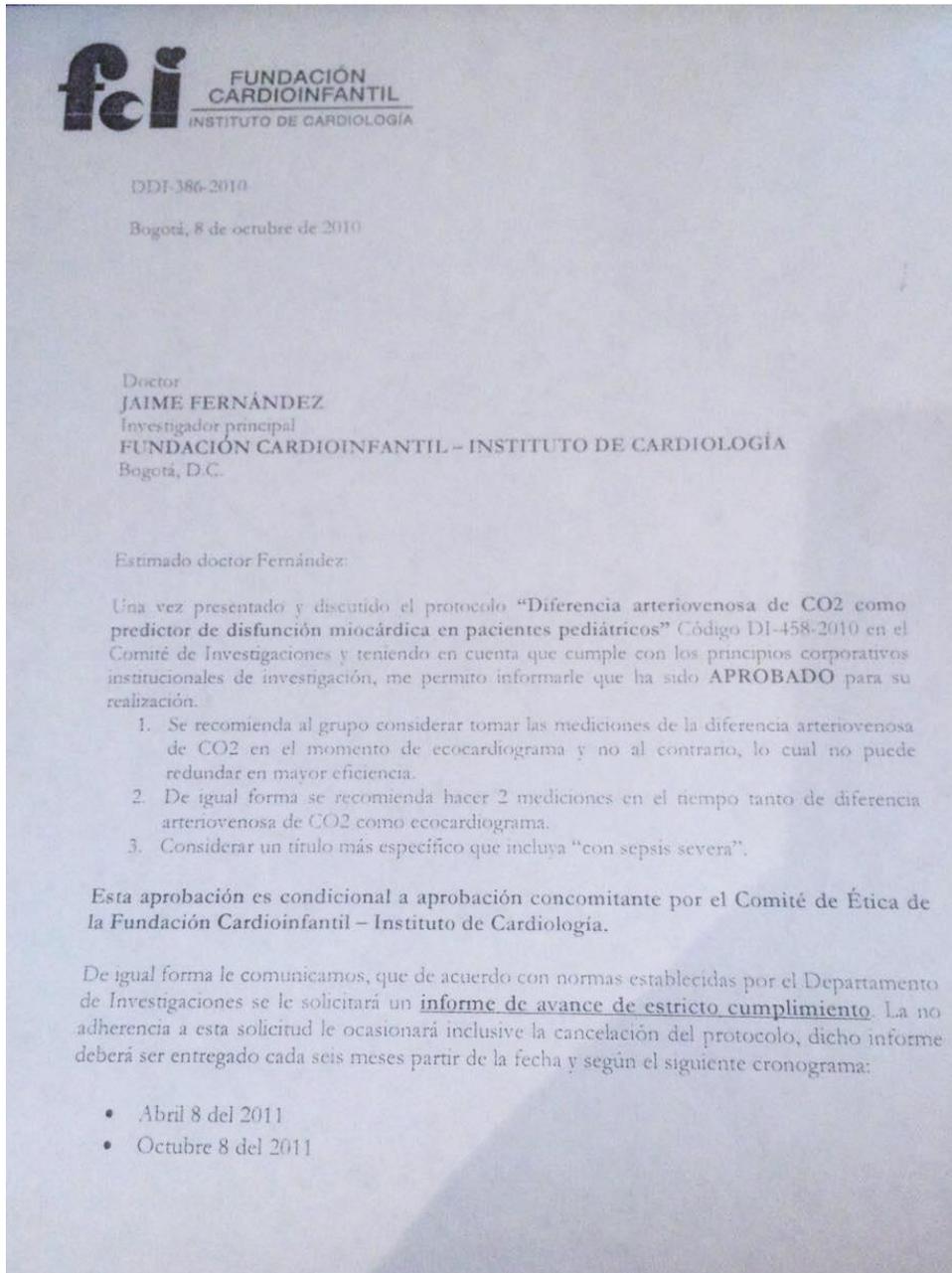
12. M P. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med.* 2003;24:549– 560.
13. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
14. Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2218-2225. doi:10.1007/s00134-008-1199-0.
15. Durkin R, Gergits M, Reed J FJ. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care.* 1993;8:217-221.
16. KM Ho, R Harding JC. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *JAnaesth Intensive Care.* 2007;35(5):695-701.
17. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic Monitoring in Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2011;23(1):149-169. doi:10.1016/j.ccell.2010.12.009.
18. Carcillo JA, Han K, Lin J, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Pediatr Emerg Med.* 2007;8(3):165-175. doi:10.1016/j.cpem.2007.07.002.
19. G M. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163:937-945.
20. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
21. Bone RC, Sibbald WJ SC. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101:1481-1483.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-1256.
23. Jean, Louis V. *Intensive Care Medicine Annual Update.*; 2009.
24. 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. doi:10.1001/jama.2016.0287.
25. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial

- pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(7):371-380. doi:10.1097/EJA.0000000000000064.
26. Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K. Review Article Sepsis-Induced Cardiomyopathy : Oxidative Implications in the. 2017;2017.
 27. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C F, TM et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):483–490.
 28. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2015;3(1):48. doi:10.1186/s40560-015-0112-5.
 29. Liu YC, Yu MM, Shou ST, Chai YF. Sepsis-induced cardiomyopathy: Mechanisms and treatments. *Front Immunol.* 2017;8(AUG):1-8. doi:10.3389/fimmu.2017.01021.
 30. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2016;42(2):211-221. doi:10.1007/s00134-015-4133-2.
 31. Allen, Hugh D.; Driscoll, David J.; Shaddy, Robert E.; Feltes TF. *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults.*; 2008.
 32. Furqan M, Hashmat F, Amanullah M, Khan M, Durani HK A-H. Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(10):640-643.
 33. Chen Rongxin, Zhang Yucai, Cui Yun, Miao Huijie, Xu Liang RQ. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference in critically ill pediatric patients with septic shock. *Chin J Pediatr.* 2014;52(12):918-922.
 34. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R294. doi:10.1186/cc13160.
 35. Chua MT, Kuan W Sen. Venous-to-arterial carbon dioxide differences and the microcirculation in sepsis. *Ann Transl Med.* 2015;4(14):4-6. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.12.55.
 36. Ford H, Systems H, Re- CW. The Ne w E n g l a n d Jour n a l o f Me d i c i n e
EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE

- SEPSIS AND SEPTIC SHOCK. 2001;345(19):1368-1377.
37. Furqan M, Hashmat F, Amanullah M, Khan M, Durani HK, Anwar-ul-Haque. Venous-arterial PCO₂ difference: A marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2009;19(10):640-643. doi:10.2009/JCPSP.640643.
 38. Cuschieri J, Rivers E, Donnino M, Katilias M, Jacobsen G, Nguyen HB, Pamukov N HN. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31:818–822.
 39. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Goffernils M KR. Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest*. 1992;101:509 – 15.

14. Anexos

14.1 Carta de aprobación



14.2 Estudios publicados - Estado del arte

Autores	Lugar	Condición, variables	Población	Resultados	Año de publicación
Vallée y cols ³⁸	Francia	Diferencia venoarterial de pCO ₂ como una meta adicional en la resucitación, después de una satO ₂ normal. Medición invasiva de Índice cardiaco.	50 pacientes adultos.	Una diferencia venoarterial de pCO ₂ > 6 mmHg fue útil para identificar pacientes que aún no estaban adecuadamente resucitados.	2008
Durkin y cols ¹⁵	Estados Unidos	Pacientes en cuidado intensivo con compromiso hemodinámico. Medición de gasto cardiaco por Swan Ganz.	44 pacientes adultos	Una diferencia venoarterial aumentada de pCO ₂ , podría ser un marcador de bajo índice cardiaco.	1993
Cuschieri y cols ³⁸	Estados Unidos	Medición de Índice cardiaco por termodilución comparado con la diferencia venoarterial de pCO ₂ .	83 pacientes adultos	Relación inversa, significativa entre las dos variables.	2005
Bakker y cols ³⁹	Bélgica	Medición de gasto cardiaco, diferencia venoarterial de pCO ₂ en pacientes adultos	64 pacientes adultos	Relación significativa entre la disminución del gasto cardiaco y la diferencia	1992

		con choque séptico.		venoarterial de pCO ₂ aumentada	
Furqan y cols (32)	Pakistán	Postoperatorio de corrección de cardiopatía congénita. Evaluación de diferencia venoarterial de pCO ₂ como marcador de bajo gasto cardíaco.	57 pacientes pediátricos	La diferencia venoarterial de pCO ₂ aumentada, junto a la disminución de saturación venosa, puede ser usada como marcador de bajo gasto cardíaco	2008
Chen y cols (33)	Shanghai Children's Hospital	Niños con shock séptico. Evalúan la diferencia venoarterial de pCO ₂ en la valoración de la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en niños con shock séptico que ya tenían saturación venosa central de oxígeno superior al 70% después reanimación temprana.	48 pacientes pediátricos	diferencia venoarterial de pCO ₂ es un biomarcador sensible para evaluar la perfusión tisular, y que los pacientes con una diferencia venoarterial de pCO ₂ ≥6 mmH tuvieron mortalidad más alta, valores más altos de lactato y mayor duración de vasoactivos que los pacientes con una diferencia venoarterial de	2014

				pCO ₂ <6 mmHg.	
--	--	--	--	---------------------------	--