

**DIFERENCIA VENOARTERIAL DE PCO_2 COMO PREDICTOR DE
DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN NIÑOS CON SEPSIS SEVERA Y
CHOQUE SÉPTICO**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO

Bogotá D.C., 16 Mayo de 2014

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

Rafael José Orozco Marún MD

Residente de cuidado intensivo pediátrico.

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Cuidados Intensivos Pediátricos

Jaime Fernández Sarmiento MD

Tutor Temático

Lina Morón MD

Tutor Metodológico

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría

Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología

Bogotá, 25 de Julio de 2014

Autor

Rafael Jose Orozco Marun

Médico de la Universidad Nacional de Colombia

Especialista en Pediatría de la Universidad del Rosario

Estudiante de la Especialización en Cuidado Intensivo Pediátrico

Universidad Del Rosario

Correo electrónico: kito4@hotmail.com

“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”.

2. CONTENIDO

	Pag.
1. Título	1
2. Contenido	5
3. Resumen	8
Abstract	9
4. Introducción	9
4.1. Problema de estudio	10
4.2. Justificación	10
5. Problema de investigación	12
5.1. Planteamiento del problema	12
5.2. Pregunta de investigación	12
6. Marco teórico	13
6.1 Mapa de búsqueda	13
6.2 Epidemiología	13
6.3 Definiciones	14
6.4 Fisiopatología	17
6.5 ¿Por qué la diferencia venoarterial de pCO ₂ ?	18
6.6 Estrategias para manejo de la sepsis	20
6.7 Medición del gasto cardiaco	21
6.8 Estudios clínicos	22
7. Objetivos	26
8. Metodología	27
8.1. Tipo y diseño general del estudio	27
8.2. Muestreo	28
8.3. Definiciones operacionales de las variables	30
8.4. Consideraciones éticas	34
8.5. Recolección de datos	34
8.6. Plan de análisis	34
8.7. Control de sesgos y calidad de los datos	35

9. Resultados	37
9.1. Características demográficas y clínicas	38
9.2. Predicción de la diferencia venoarterial de pCO ₂ para disfunción miocárdica encontrada en ecocardiograma y características operativas	39
9.3. Saturación venosa de oxígeno	44
9.4. Lactato arterial	44
9.5. Uso de medicamentos inotrópicos/vasoactivos	44
10. Discusión	45
11. Conclusiones	49
12. Bibliografía	50
13. Anexos	54

3. TABLAS Y FIGURAS

	Página
<i>Tabla 1.</i> Definición de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	14
<i>Tabla 2.</i> Valores normales de Signos vitales según edad.....	15
<i>Tabla 3.</i> Criterios de disfunción de órganos.....	16
<i>Tabla 4.</i> Estudios Clínicos.....	26
<i>Tabla 5.</i> Definiciones operacionales de las variables.....	31
<i>Tabla 6.</i> Características de la población estudiada.....	44
<i>Figura 1.</i> Curva ROC.Sensibilidad y Especificidad de la diferencia venoarterial de pCO ₂ como predictor de disfunción miocárdica.....	41

3. RESUMEN

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica a nivel mundial, siendo la disminución del gasto cardiaco uno de los principales factores asociados a mortalidad. Se ha planteado la diferencia venoarterial de pCO₂ como predictor de la función miocárdica en pacientes con sepsis, sin embargo hasta el momento no hay estudios en la población pediátrica que lo evalúen.

Objetivo: Determinar la capacidad predictora y las características operativas de la diferencia venoarterial de pCO₂, como predictor de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico.

Métodos: Para alcanzar los objetivos del estudio, se llevo a cabo un estudio prospectivo de pruebas diagnósticas. Se realizó ecocardiograma y diferencia venoarterial de pCO₂ en cada paciente, posteriormente se calculó las características operativas de la diferencia venoarterial de pCO₂ para determinar su utilidad.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes. La mediana de la diferencia venoarterial de pCO₂ no fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron disfunción cardiaca en el ecocardiograma en comparación con los que no tuvieron disfunción. Se encontró una relación estadísticamente significativa de valores de 1,5 a 2,1 mmHg, como predictor negativo de disfunción miocárdica con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88%.

Conclusiones: La diferencia venoarterial de pCO₂ requiere de estudios mas extensos para determinar la probabilidad como predictor de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico, incluso cuando otros biomarcadores se encuentran dentro de límites normales.

Palabras clave: Sepsis, cardiomiopatía, diferencia venoarterial de pCO₂, disfunción miocárdica.

ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a major cause of morbidity and mortality in the pediatric population worldwide. It is widely known that low cardiac output is one of the main factors associated with mortality in pediatric sepsis.

It has been suggested venoarterial pCO₂ difference as predictor of myocardial function in patients with sepsis, however, to date no studies in children have been done to assess it.

Objective: The aim of this study was to determine the predictive capacity and operational characteristics of venoarterial pCO₂ difference as predictor of myocardial dysfunction in pediatric patients with severe sepsis and septic shock.

Methods: In order to achieve the objectives of the study, it was performed a prospective study of diagnostic tests. Echocardiogram and venoarterial pCO₂ difference were done to each patient, then the operating characteristics of the venoarterial difference of pCO₂ were calculated, to determine its usefulness.

Results: 71 patients were included. The median venoarterial pCO₂ difference was not significantly higher in patients who had cardiac dysfunction on echocardiography compared with those with no dysfunction. A statistically significant relationship of values from 1.5 to 2.1 mmHg, as a negative predictor of myocardial dysfunction with a sensitivity of 100% and a specificity of 88% was found.

Conclusions: The difference venoarterial pCO₂ is not yet a good predictor of myocardial dysfunction in pediatric patients with severe sepsis and septic shock, even when other biomarkers are within normal limits. More clinical essays are required.

Key words: sepsis, cardiomyopathy, venoarterial pCO₂ difference, myocardial dysfunction.

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Problema de estudio

La sepsis constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica y una de las principales causas de ingreso a unidades de cuidado intensivo en Colombia y en todo el mundo, con grandes costos para los sistemas de salud ^{1,2,3,9}. Los avances médicos han permitido disminuir notablemente la mortalidad en los últimos años, desde un 97% en los años sesenta, hasta un 10% en la actualidad ^{2,3,9}.

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, 5, 9, 22}. 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.

Teniendo en cuenta los principios fisiológicos que se explicará en detalle más adelante, se ha planteado la medición de la diferencia venoarterial de pCO_2 , 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. ^{10 - 12}.

4.2 Justificación

La alta carga de morbi-mortalidad 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. En la actualidad se utiliza diferentes métodos para medir el gasto cardiaco, siendo los más precisos los más invasivos y los que además requieren más recursos humanos y tecnológicos para su uso ²³. El ecocardiograma es un método no invasivo para medir el gasto cardiaco muy usado en la actualidad, el cual se uso como patrón de oro en este estudio para la evaluación de la función miocárdica en pacientes con choque séptico, sin embargo es un examen que no está disponible en todos los centros de salud de nuestro país ni en todos los momentos en los que podría requerirse.

El gradiente venoarterial de pCO_2 aumenta en estados de bajo gasto cardíaco, por enlentecimiento del tránsito capilar, alteración de la relación ventilación perfusión y aumentando la difusión de pCO_2 hacia la sangre venosa ¹¹. Cuando hay una disminución del flujo sanguíneo (hipoxia isquémica), se produce un estado de anoxia celular, con un incremento en la producción de pCO_2 y ácido láctico en el ciclo de Krebs secundario a un metabolismo anaerobio, produciendo por lo tanto un aumento en la diferencia venoarterial de pCO_2 ^{5, 7, 11, 22}. Se puede concluir que el flujo sanguíneo es el principal determinante de la diferencia venoarterial de pCO_2 y por lo tanto puede ser usado para medir alteraciones en el gasto cardiaco ^{5, 7, 22}.

Algunos estudios en adultos, han planteado la diferencia venoarterial de pCO_2 como un predictor de función miocárdica en sepsis, sin embargo hasta el momento no se ha realizado estudios en la población pediátrica ^{10, 11, 12}. Este estudio pretendía evaluar las características operativas de esta prueba, 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.

5. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

5.1 *Planteamiento del problema*

La sepsis severa y el choque séptico son situaciones clínicas a las que frecuentemente nos vemos enfrentados en la práctica clínica en pediatría. La importante morbi –mortalidad de estas entidades y su potencial de rápida progresión con consecuencias devastadoras, nos obliga a buscar estrategias para evaluar rápidamente al paciente y detectar oportunamente las situaciones que requieren intervención.

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 ^{9, 14}.

Teniendo en cuenta que uno de los principales determinantes de mortalidad en pacientes pediátricos con sepsis es el gasto cardíaco, la medición de este parámetro es uno de nuestros principales objetivos para un manejo adecuado y oportuno. El método ideal para la medición del gasto cardíaco 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 ^{3,5, 10,11, 12}.

5.2 *Pregunta de investigación*

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

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Mapa de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en PubMed, Medline, Lilacs, Cochrane Systematic Reviews.

Los términos Medical Subject Headings utilizados en la búsqueda fueron: "Sepsis"[Mesh], "Cardiomyopathies"[Mesh], "Blood Gas Analysis"[Mesh], "Carbon Dioxide"[Mesh].

Se utilizó las bases de datos de la biblioteca de la Universidad del Rosario, de la Fundación Cardio-Infantil y de la Pontificia Universidad Javeriana.

6.2 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 ^{1,9}. Actualmente se reconoce como la causa líder de mortalidad pediátrica a nivel mundial, la cual es aproximadamente de 10% ^{2,9}.

En los años sesenta, antes de la aparición de unidades de cuidado intensivo, la mortalidad de pacientes pediátricos con sepsis por gram negativos y shock séptico fue hasta de 97% ³.

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

6.3 Definiciones

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 ⁹.

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: ⁹.

Tabla 1. Definición de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. (**SRIS**). ⁹

- Temperatura > 38,5 o < de 36 grados centígrados
- Alteración de la frecuencia cardíaca <ul style="list-style-type: none">○ 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 betabloqueadores o disminución persistente inexplicada por 30 minutos.
- Alteración de la frecuencia respiratoria: <ul style="list-style-type: none">○ 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: <ul style="list-style-type: none">○ 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.

Tabla 2: Valores normales de Signos vitales según edad. ⁹

VARIACIÓN DE VALORES NORMALES DE SIGNOS VITALES Y LABORATORIOS SEGÚN EDAD. Inferior: Percentil 5, Superior: Percentil 95.					
	Taquicardia (latidos/ minuto)	Bradicardia (latidos/ minuto)	Frecuencia respiratoria (respiraciones /minuto)	Recuento de leucocitos (/mm3)	Presión arterial sistólica (mmHg)
1 mes – 1 año	>180	<90	>34	>17.500, <5.000	<100
2 – 5 años	>140	NA	>22	>15.500, <6.000	<94
6 – 12 años	>130	NA	>18	>13.500, <4.500	<105
13 – 18 años	>110	NA	>14	>11.000, <4.500	<117

NA: No aplica.

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. ⁹.

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. ^{3,9}.

Tabla 3. Criterios de disfunción de órganos.⁹

<p>Cardiovascular: 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:<ul style="list-style-type: none">- 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>Respiratorio:</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>Neurológica:</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>Hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none">- Plaquetas < o igual a 80.000/mm³ o una disminución del 50% en el conteo de plaquetas mas alto registrado en los últimos 3 días (para las patologías hematológicas crónicas / o pacientes oncológicos)- INR > o igual a 2.
<p>Renal:</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>Hepática:</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.

6.4 Fisiopatología

La fisiopatología de la sepsis es muy compleja, la respuesta del sistema inmune se ha descrito como un “caos”, en el cual no se logra un equilibrio adecuado entre la respuesta inflamatoria y anti-inflamatoria. 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.

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 progresión. ^{4, 18}.

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 cardiaco 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, 18}.

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 cardiaco, 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 sub-diagnosticada ⁵.

Se ha 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 cardiaco 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.^{3,9,22}

Por el contrario, los niños al tener una frecuencia cardiaca basal más elevada, tienen una reserva disminuida y una menor posibilidad de compensación por medio de este mecanismo²². En los niños, a diferencia de los adultos, uno de los principales determinantes de mal pronóstico en choque séptico es la disminución del gasto cardiaco, lo cual justifica la importancia y utilidad de su medición en estos pacientes, así como las intervenciones para mantener una cifra adecuada.^{3, 5} Se ha encontrado que el mantenimiento de un adecuado índice cardiaco en niños con choque séptico, mejora la sobrevivida, 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 oxígeno²².

Un estudio que comparó la alteración del gasto cardiaco 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 cardiaco, 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.⁵

6.5 ¿Por qué la diferencia Venoarterial de PCO_2 ?

El aporte de oxígeno esta determinado por el gasto cardíaco (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 esta 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, 6, 7, 22}.

Se ha propuesto dos mecanismos básicos que explican este aumento del gradiente venoarterial de pCO_2 cuando está comprometida la perfusión, en estados de bajo gasto cardiaco. El primero se basa en la difusión de pCO_2 en la circulación periférica y pulmonar, como función del flujo sanguíneo. En estados de bajo gasto cardiaco 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 pCO_2 en la sangre arterial causando hipocapnia y permitiendo mayor difusión de pCO_2 hacia la sangre venosa en capilares periféricos con la consecuente hipercapnia y de esta manera aumentando en gradiente arteriovenoso de pCO_2 a medida que el gasto cardiaco disminuye. ^{11, 10}

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 pCO_2 y ácido láctico en el ciclo de Krebs secundario a un metabolismo anaerobio, produciendo por lo tanto un aumento en la diferencia arteriovenosa de pCO_2 . 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 pCO_2 , permanece constante. ^{5, 7, 11}

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que el flujo sanguíneo es el principal determinante de la diferencia venoarterial de pCO_2 , 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. ^{5,7}

6. 6 Estrategias para manejo de la sepsis

El mejor entendimiento de la fisiopatología de la sepsis y los mecanismos de daño tisular, han llevado a la búsqueda de nuevas intervenciones para mejorar el pronóstico de estos pacientes y de la misma manera de herramientas que permitan estimar los principales parámetros fisiológicos implicados, para realizar una mejor evaluación del estado del paciente y hacer de esta medición una guía para intervenir.

De esta manera se ha planteado una terapia dirigida a objetivos tempranos, buscando disminuir la mortalidad causada por sepsis y choque séptico. ^{2,26} Esta estrategia reconoce la importancia de una intervención temprana buscando re-establecer la perfusión tisular y la necesidad de medir la efectividad de la misma. El principal objetivo es una adecuada perfusión tisular, representada clínicamente como un adecuado llenado capilar, pulsos normales, extremidades calientes, no diferencia entre pulsos centrales y periféricos, gasto urinario adecuado, estado de conciencia normal y tensión arterial normal. ^{2,9,22} Este objetivo se logra mediante una adecuada resucitación con líquidos endovenosos, transfusión, soporte inotrópico y disminución terapéutica del consumo de oxígeno. ^{3,4,5}

Además de los parámetros clínicos descritos anteriormente, la perfusión tisular se puede evaluar por medio de la saturación venosa de oxígeno la cual representa una relación entre el aporte y consumo de oxígeno y la extracción de oxígeno realizada por el tejido. Por lo tanto estará alterada si hay disoxia y/o una disminución del gasto cardiaco. ^{2,9,10,22} Otro representante de una inadecuada perfusión y oxigenación tisular es la hiperlactinemia, producida por un metabolismo anaerobio. ^{2,9,10}

La diferencia venoarterial de pCO₂, como se dijo anteriormente, 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.⁵

6.7 Medición del gasto cardíaco

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.^{8, 23} Aunque los métodos más precisos para medir el gasto cardíaco son los invasivos (requieren cateterización cardíaca), 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.²³ Por lo tanto, se han creado otras técnicas menos invasivas y con menos complicaciones para medir el gasto cardíaco 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.^{8, 23}

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).²⁵

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%.²⁵

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

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%.²⁵

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

VFD= Volumen de fin de diástole de VI.

VFS= Volumen de fin de sístole de VI

6.8 Estudios clínicos

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.^{10, 11, 12}

Vallée y cols, realizaron un estudio en Francia que evaluó el uso de la diferencia venoarterial de pCO₂ como una meta adicional en la resucitación de 50 pacientes adultos con choque séptico en quienes ya se había logrado la meta de una adecuada saturación venosa de oxígeno, en quienes se evaluó el índice cardiaco y la depuración de lactato. En este estudio encontraron que una diferencia venoarterial de pCO₂ mayor de 6 mmHg posterior a lograr una meta de saturación venosa de oxígeno mayor a 70%, fue útil para identificar pacientes que aún no estaban adecuadamente resucitados.¹⁰

Durkin y cols realizaron un estudio en Estados Unidos, con 44 pacientes adultos que se encontraban en una unidad de cuidado intensivo con compromiso hemodinámico, en

quienes se realizó medida del gasto cardiaco por medio de catéter de Swan Ganz, encontrando una relación inversa con la diferencia venoarterial de pCO_2 . Concluyeron que una diferencia venoarterial aumentada de pCO_2 , podría ser un marcador de bajo índice cardiaco.¹¹

Ho y cols, realizaron un estudio en Australia con 16 pacientes con disfunción circulatoria, en el cual no se pudo probar la utilidad de la diferencia venoarterial de pCO_2 como predictor de gasto cardiaco. Este estudio estuvo limitado por la pequeña muestra de pacientes.¹²

Cuschieri y cols, realizaron un estudio en Estados Unidos con 83 pacientes, en el cual compararon la medida de índice cardiaco por termodilución con la diferencia venoarterial de pCO_2 , encontrando una relación inversa con una diferencia estadísticamente significativa.¹⁶

Bakker y cols, realizaron un estudio en Bélgica con 64 pacientes adultos con choque séptico, en quienes encontraron una relación significativa entre la disminución del gasto cardiaco y la diferencia venoarterial de pCO_2 aumentada, encontrando también una relación entre el aumento de esta y el grado de compromiso pulmonar. Se encontró una diferencia venoarterial de pCO_2 en los pacientes no sobrevivientes, pero su valor pronóstico fue modesto.¹⁷

Troskot y cols realizaron un estudio en Croacia para determinar el valor pronóstico de la diferencia venoarterial de pCO_2 en 71 pacientes adultos con sepsis severa y choque séptico. Concluyeron que tenía un valor significativo en el pronóstico de pacientes sin ventilación mecánica, más no en los ventilados, ya que estos presentaban otros variables influyentes en el pronóstico.¹⁹

Un estudio realizado por Futier y cols en Francia, evaluó la utilidad de la saturación venosa de oxígeno y la diferencia venoarterial de pCO_2 durante cirugías de alto riesgo, encontrando que la saturación venosa de O_2 refleja los cambios en el aporte y

requerimiento de oxígeno durante el período operatorio y la diferencia venoarterial de pCO_2 puede ser usada con una meta adicional después de lograr una saturación venosa adecuada ($> 71\%$), identificando a los pacientes que aún tienen una respuesta inadecuada.²⁰

Un estudio realizado por Silva y cols en Brasil, encontró que valores preoperatorios elevados de diferencia venoarterial de pCO_2 en 66 pacientes adultos, se relacionaron con mal pronóstico postoperatorio.²¹

El único estudio publicado en la literatura en población pediátrica fue 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.¹³

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

Teniendo en cuenta los principios fisiológicos expuestos anteriormente, los estudios realizados en adultos y la ausencia de estudios en población pediátrica publicados en la literatura, en este estudio se pretendía evaluar las características operativas de la diferencia venoarterial de pCO_2 como predictor de la función miocárdica en choque séptico, para de acuerdo a los resultados sugerir o no, su utilización.

Tabla 4. Estudios clínicos.

Autores	Lugar	Condición, variables	Población	Resultados	Año de publicación
Vallée y cols ¹⁰	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 ¹¹	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 ¹⁶	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 ¹⁷	Bélgica	Medición de gasto cardiaco, diferencia venoarterial de pCO ₂ en pacientes adultos con choque séptico.	64 pacientes adultos	Relación significativa entre la disminución del gasto cardiaco y la diferencia venoarterial de pCO ₂ aumentada	1992
Furqan y cols	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

7. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la capacidad predictora de la diferencia venoarterial de pCO_2 para disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico, en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

Objetivos específicos

- Determinar la relación del gradiente venoarterial de pCO_2 con la disfunción miocárdica diagnosticada con ecocardiograma.
- Establecer las características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) de la diferencia venoarterial de pCO_2 para disfunción miocárdica.
- Establecer la probabilidad de predicción de la diferencia venoarterial de pCO_2 para disfunción miocárdica.
- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Describir los antecedentes más frecuentes de los pacientes estudiados
- Describir las condiciones asociadas de los pacientes asociados
- Describir la frecuencia de la disfunción de sistemas de los pacientes estudiados.
- Describir la frecuencia y el tipo de monitorización invasiva de los pacientes estudiados

8. METODOLOGÍA

8.1 Tipo y diseño general del estudio

Para llevar a cabo los objetivos del estudio, se realizó un estudio prospectivo de pruebas diagnósticas.

8.2 Diseño

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, los cuales hacen parte de los paraclínicos rutinarios para la patología estudiada. Con el reporte de pCO_2 de los gases arteriales y venosos se calculó la diferencia o el gradiente venoarterial de pCO_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, para evitar que los cambios fisiopatológicos y las intervenciones terapéuticas alteren los resultados de las mismas.

Posteriormente se calculó la capacidad predictora de la diferencia venoarterial de pCO_2 para disfunción miocárdica y las características operativas de la diferencia venoarterial de pCO_2 (Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo).

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 pCO_2), 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 pCO_2 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 pCO_2), no influyó en la realización del estándar (ecocardiograma) ya que como se dijo anteriormente, 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 pCO_2 , se obtuvo por medio de la sustracción del valor de pCO_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).

8.3 Muestreo

Población Objetivo o Universo: Pacientes pediátricos de 1 mes a 18 años con sepsis severa y choque séptico.

Población Accesible: Pacientes en el rango de edad descrito que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico de la Fundación Cardio Infantil de Bogotá entre Julio de 2012 y Septiembre de 2013 con diagnóstico de choque séptico o Sepsis Severa.

Criterios de inclusión
- Pacientes de 1 mes a 18 años de edad, que se encontraban o ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardio Infantil, con diagnóstico de sepsis severa o choque séptico.
- Pacientes con acceso venoso central en unión cavoatrial (Indispensable para la toma de gases venosos centrales).

Criterios de exclusión
- Pacientes con diagnóstico de cardiopatía activa con repercusión en la función cardiaca o cualquier otra condición que altere la función cardiaca.
- 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

Cálculo de la muestra

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 asintónico 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 71 pacientes.

8.4 Definiciones operacionales de las variables

Tabla 5. Definiciones operacionales de las variables. * 15

<u>NOMBRE</u>	<u>DEFINICION</u>	<u>OPERATIVIZACION</u>	<u>CARACTERISTICA</u>
EDAD *	Tiempo que a contar desde que nació ha vivido una persona.	Registro de ingreso calculado por fecha de nacimiento.	Ordinaria
SEXO *	Condición orgánica, masculina o femenina.	Registro en historia clínica (femenino o masculino).	Nominal.
DISFUNCION MIOCÁRDICA	Fracción de eyección menor de 60%, fracción de acortamiento menor de 30%, estimación de función por el ecocardiografista.	Reporte de ecocardiograma (SI – NO).	Nominal
DIFERENCIA VENOARTERIAL DE PCO₂	Resultado de la sustracción del valor de PvCO ₂ – PaCO ₂ .	Reporte de gases arteriales y venosos (Mayor a 5 mmHg, SI – NO).	Nominal
SATURACION VENOSA DE OXÍGENO	La saturación venosa mixta de oxígeno es la	Reporte de gases venosos (Mayor a 70%, SI – NO)	Nominal.

	suma de las distintas saturaciones de oxígeno de la sangre venosa procedente de los lechos vasculares de los diferentes órganos del cuerpo humano.		
ANTECEDENTES: *	Condición médica de importancia además de diagnóstico de sepsis.	Registro en Historia clínica.	Nominal
POLITRAUMATISMO *	Lesión de dos o mas órganos o tejidos por acciones mecánicas externas.	Historia clínica de Ingreso. SI-NO	Nominal.
POST-QUIRURGICO *	Estado posterior a un procedimiento quirúrgico.	Historia clínica de Ingreso. SI -NO	Nominal.
FOCO DE INFECCIÓN (PROCEDENCIA DE LA SEPSIS). *	Sitio de infección primaria.	Registro en la historia clínica.	Ordinaria.
ANEMIA *	Disminución de la cantidad de	Niveles de hemoglobina <10	Nominal.

	hemoglobina en la sangre, por debajo de los valores considerados como normales.	mg/dl	
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	Nominal.
MONITORIZACION *	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.	Ordinaria.
BOLOS DE CRISTALOIDES *	Manejo inicial del choque con terapia hídrica.	ESTANDAR: Hasta 3 bolos de 20cc/k AVANZADA: Mas de 3 Bolos.	Ordinaria.
BOLOS DE COLOIDES *	Un coloide es un sistema físico-químico compuesto por dos fases: una	SI-NO	Nominal.

	<i>continua,</i> normalmente fluida, y otra <i>dispersa</i> articulada.		
TRANSFUSIONES *	Aplicación de algún componente sanguíneo.	Globulos Rojos Plaquetas Plasma Fresco Congelado	Nominal.
MEDICAMENTOS VASOACTIVOS *	Medicamento que tiene efecto sobre la musculatura vascular o cardiaca.	Dopamina Dobutamina Adrenalina Vasopresina Milrinone Noradrenalina Levosimendan	Ordinaria.
USO DE CORTICOIDES *	Administración de corticoide sistémico.	SI-NO	Nominal.
REQUERIMIENTOS DE VENTILACION MECANICA	La ventilación mecánica es un procedimiento de respiración artificial que sustituye función del sistema pulmonar.	SI-NO	Nominal.

8.5 Consideraciones éticas

De acuerdo a la declaración de Helsinki y a la resolución 008430 de 1993, este fue un estudio sin riesgo, teniendo en cuenta que únicamente se realizó pruebas diagnósticas rutinarias para la patología de los pacientes (gases arteriales, gases venosos, ecocardiograma) y no se realizó estudios adicionales para el estudio. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil. Se realizó un consentimiento informado con los padres de los pacientes para tener su autorización para la inclusión en el estudio. Cuando las condiciones clínicas lo permitieron, se explicó también a los menores su participación en el estudio. Se obtuvo la autorización de todos los padres de los pacientes candidatos entrar en el estudio.

8.6 Recolección de datos

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 Septiembre de 2013, 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 de formato de recolección de datos y consentimiento informado).

8.7 Plan de análisis de resultados

Para establecer la relación entre la diferencia venoarterial de pCO_2 y la disfunción miocárdica diagnosticada con ecocardiograma, teniendo en cuenta que no se encontró normalidad, se utilizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

La medición de características operativas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo), se estableció en probabilidades expresadas en proporciones, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

Para establecer el grado de predicción de la diferencia venoarterial de pCO₂ para disfunción miocárdica diagnosticada con ecocardiograma, se utilizó el modelo análisis multivariado de regresión logística incondicional y el área de predicción con su respectivo intervalo de confianza obtenido por la curva ROC.

Las pruebas estadísticas se evaluaron a un nivel de significancia del 5% ($p < 0,05$) y 1% ($p < 0,01$).

8.8 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 excluyó 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.

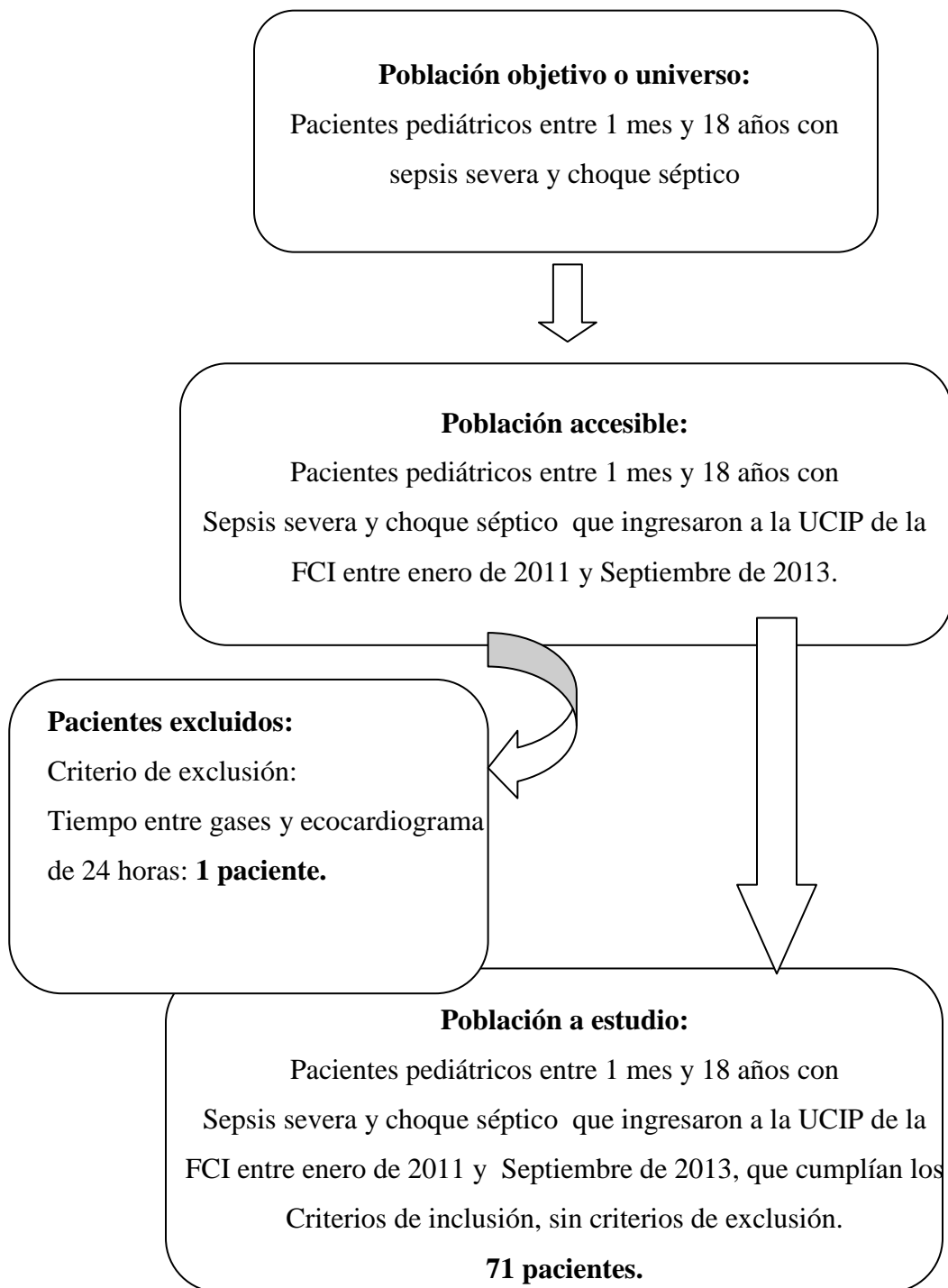
Los cardiólogos pediatras que realizaron los ecocardiogramas, no conocían el estudio ni el resultado de la diferencia venoarterial de pCO₂ por lo tanto el reporte de disfunción o no disfunción fue independiente de los demás datos.

Se realizó una revisión de los pacientes incluidos al estudio, del cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión, 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.

Se encontró que todos los pacientes incluidos cumplieron con los criterios de inclusión, pero 5 pacientes incluidos cumplían con algún criterio de exclusión por lo cual se excluyeron y no se tuvieron en cuenta en el análisis de datos. Se excluyó también un paciente en quien el tiempo entre la realización del ecocardiograma y la toma de las muestras para los gases fue de 24 horas, ya que se consideró que durante este tiempo pudo haber cambios fisiopatológicos, cambios en el estado clínico del paciente y cambios como resultado de intervenciones terapéuticas que podrían alterar los resultados. 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.

9. RESULTADOS



9.1 Características demográficas y clínicas

Se incluyeron un total de 71 pacientes entre 1 mes y 15 años de edad, los cuales ingresaron a la UCIP entre enero de 2011 y Septiembre de 2013. Todos los pacientes incluidos cumplieron con criterios de sepsis severa o choque séptico.

Edad y sexo: El sexo más frecuente fue el masculino con 41 pacientes (57%), la edad mínima fue de 1 meses y la edad máxima fue 15 años, con promedio de $2.72 \pm$ años y una mediana de 1 año.

Foco infeccioso: El foco infeccioso más frecuente fue el pulmonar en 42 pacientes (59%), seguido del abdominal en 18 pacientes (25%) y en tercera instancia sistema nervioso central y bacteremia en 4,2% cada uno.

Antecedentes: Los antecedentes más frecuentes fueron estancia en UCIP previa en 30 pacientes (42,1%), seguido por enfermedad pulmonar crónica en 11 pacientes (15,5%) (con menos de 4 exacerbaciones en el último año o menos de 3 exacerbaciones en los últimos 6 meses), en tercer lugar hipertensión pulmonar pulmonar 11,2% seguido de prematuridad en 7 pacientes (9,8%), respectivamente, con trasplante hepático en 3 pacientes(4,2%), y trasplante renal en 1 paciente(1,4%)

Condiciones asociadas: Las condiciones asociadas más frecuentes fueron transfusión en 32 pacientes (45%) y anemia en 27 pacientes (38%). 25 pacientes (35%) estuvieron asociado a procesos quirúrgicos, 1 paciente(1,4%) presento politraumatismo y 68 (95,5%) habían recibido la primera dosis de antibiótico en el momento de ingreso al estudio.

Disfunción de sistemas: La disfunción del sistema cardiovascular fue las más frecuente, se presento en 61 pacientes (85,9%), seguido de disfuncion respiratoria en 57 pacientes (80%) seguido disfuncion hematologica en 18 paciente (25,3%),seguido de trastornos nerulogicos en 16 pacientes, (22.5%), hepatico 15 pacientes (21%), y renal 14 pacientes(19.7%) los cuales se tuvieron en cuenta para la definición de sepsis severa y choque séptico como se describió previamente.

Monitorización invasiva: El 100% de los pacientes tuvieron acceso venoso central ubicado en la unión cavoatrial, requerido para la toma de la muestra venosa de gases. El 86% tuvieron línea arterial periférica, el 46,4% línea arterial central, 5,6% presentaron monitorización con PICCO, y 2,8% monitorización con VIGILEO

Manejo: 60 pacientes (84,5%) estaban recibiendo algún medicamento vasoactivo o inotrópico cuando ingresaron al estudio (Dopamina, Adrenalina, Noradrenalina, Milrinone, Vasopresina o la combinación de varios de estos). 57 pacientes (80%) se encontraban con ventilación mecánica. El 73,2% se encontraba recibiendo algún corticoide sistémico (28 pacientes Metilprednisolona, 22 Hidrocortisona y 2 dexametasona). El 43,6% de los pacientes recibieron coloides como parte de su manejo.

9.2 Predicción diferencia venoarterial de pCO₂ para disfunción miocárdica encontrada en ecocardiograma y características operativas

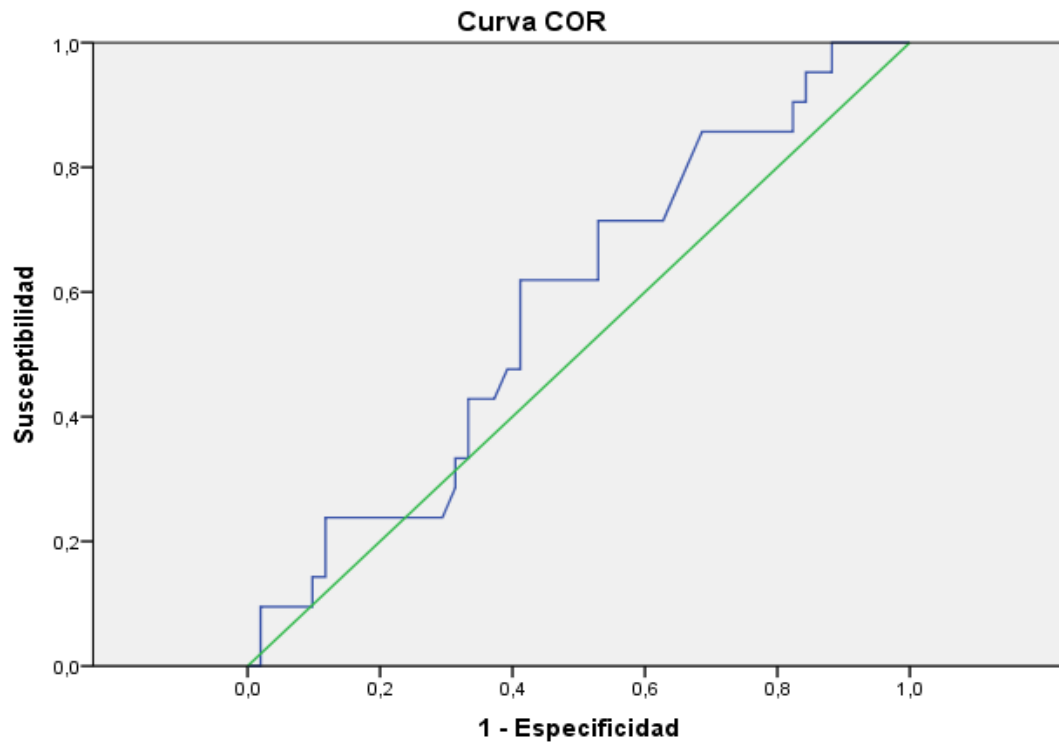
La diferencia venoarterial de pCO₂ fue ≥ 5 mmHg en 36 pacientes (50%) y presentaron disfunción miocárdica en el ecocardiograma 21 pacientes (29,5%).

De los pacientes con diferencia venoarterial PCO₂ ≥ 5 mmHg se correlacionan 13 pacientes con disfunción miocárdica demostrada por ecocardiograma para un total de 36%, En el caso de los pacientes con diferencia venoarterial de PCO₂ < 5 mmHg se encuentra que el 20% presentaron disfunción miocárdica, medida por ecocardiograma

El área de predicción de los valores de la diferencia venoarterial de pCO₂ para disfunción miocárdica en el ecocardiograma fue de 50%, no siendo significativa. El valor predictivo positivo fue de 50% así como el valor predictivo negativo que también fue de 50% .

Utilizando la curva ROC la mayor sensibilidad y especificidad en la diferencia venoarterial de pCO₂ se encontró entre los puntos de corte 1,5 y 2,1 mmHg con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88,2% para descartar disfunción miocárdica.

Figura 1. Curva ROC.Sensibilidad y Especificidad de la diferencia venoarterial de pCO₂ como predictor de disfunción miocárdica.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste:Diferencia Venoarterial de CO₂ Valor

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,578	,072	,003	,538	,719

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste:Diferencia Venoarterial de CO ₂ Valor		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,900	1,000	1,000
,200	1,000	,980
,550	1,000	,961
,950	1,000	,941
1,200	1,000	,922
1,350	1,000	,902
1,500	1,000	,882
1,800	,952	,882
2,100	,952	,863
2,250	,952	,843
2,400	,905	,843
2,550	,905	,824
2,700	,857	,824
2,850	,857	,804
2,950	,857	,784
3,150	,857	,725
3,350	,857	,686
3,450	,810	,667
3,550	,714	,627
3,700	,714	,588
3,850	,714	,549
4,000	,714	,529
4,250	,667	,529
4,550	,619	,529
4,800	,619	,510
5,050	,619	,451

5,250	,619	,431
5,450	,619	,412
5,750	,571	,412
6,050	,524	,412
6,250	,476	,412
6,350	,476	,392
6,500	,429	,373
6,650	,429	,353
6,750	,429	,333
6,850	,333	,333
7,300	,333	,314
7,750	,286	,314
7,850	,238	,294
8,000	,238	,275
8,300	,238	,255
8,750	,238	,235
9,050	,238	,216
9,550	,238	,196
10,500	,238	,176
12,200	,238	,118
13,700	,190	,118
14,050	,143	,118
14,400	,143	,098
15,500	,095	,098
16,800	,095	,078
17,900	,095	,039
19,250	,095	,020
20,250	,048	,020
21,650	,000	,020
23,800	,000	,000

La variable (o variables) de resultado de contraste:
Diferencia Venoarterial de CO₂ Valor tiene al
menos un empate entre el grupo de estado real
positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El menor valor de corte es el valor de contraste
observado mínimo menos 1, mientras que el mayor
valor de corte es el valor de contraste observado
máximo más 1. Todos los demás valores de corte

son la media de dos valores de contraste
observados ordenados y consecutivos.

Tabla 6: Características de la población estudiada

		No. Pacientes	Porcentaje %
EDAD	Lactante menor	23	32
	Lactante mayor	12	17
	Pre-escolar	20	28
	Escolar	11	15,5
	Adolescente	5	7
SEXO	Masculino	41	57
	Femenino	30	43
ANTECEDENTES	Estancia en UCIP previa	30	42,2
	Enfermedad pulmonar crónica	11	15,5
	Hipertensión pulmonar	8	11,2
	Prematurez	7	9,8
	Trasplante hepático	3	4,2
	Trasplante renal	1	1,4
FOCO INFECCIOSO	Pulmonar	42	59
	Abdominal	18	25
	Sistema nervioso central	3	4,2
	Bacteremia	3	4,2
CONDICIONES ASOCIADAS	Transfusión	32	45
	Anemia	27	38
	Postquirúrgico	25	35,2
	Politraumatismo	1	1,4
	Recibieron primera dosis de antibiótico	68	95,7
MONTORIZACIÓN INVASIVA	Acceso venoso central	71	100
	Línea arterial periférica	61	86
	Línea arterial central	33	46,4
	PICCO	4	5,6
	VIGILEO	2	2,8
DISFUNCIÓN DE SISTEMAS	Cardiovascular	61	86
	Respiratorio	57	80
	Hematológico	18	25
	Neurológico	16	22,5
	Hepático	15	21,1
	Renal	14	19,7
MANEJO	Inotrópico/vasoactivo	60	84,5
	Ventilación mecánica	57	80
	Corticoide sistémico	52	73,2
	Coloides	31	43,6

El tiempo transcurrido entre la toma del ecocardiograma y la muestra de gases arteriales y venosos (estas dos últimas se tomaron simultáneamente) fue de 2 horas 40 minutos en promedio, con un tiempo mínimo de 0 minutos, un tiempo máximo de 600 minutos.

9.3 Saturación venosa de oxígeno

Se encontraron valores menores de saturación venosa de oxígeno en los pacientes que presentaron disfunción miocárdica en el ecocardiograma con un promedio de 74,3% y en los pacientes que no tenían disfunción miocárdica el promedio fue de 83,12%.

El promedio de la saturación venosa de oxígeno en el grupo de diferencia venoarterial de $\text{pCO}_2 \geq 5$ mmHg fue de 77,83% y en el grupo de diferencia venoarterial de $\text{pCO}_2 < 5$ mmHg fue de 81,7%.

9.4 Lactato arterial

En los pacientes que tenían disfunción miocárdica en el ecocardiograma el promedio del lactato arterial fue de 1,53 y en los que no tenían disfunción fue de 1,22

El promedio del lactato arterial fue de 1,24 en el grupo de diferencia venoarterial de $\text{pCO}_2 \geq 5$ mmHg y en el grupo de $\text{pCO}_2 < 5$ mmHg fue de 1,45, sin diferencia significativa

9.5 Uso de medicamentos inotrópicos/vasoactivos

El 86,5% de los pacientes que tenían disfunción miocárdica en el ecocardiograma, estaban recibiendo algún medicamento inotrópico/vasoactivo y en el grupo que no tenía disfunción lo estaban recibiendo el 91,05% de los pacientes. El 73% de los pacientes con disfunción miocárdica estaban recibiendo Noradrenalina así como el 61% de los pacientes sin disfunción miocárdica. El 43,15% de los pacientes con disfunción miocárdica estaban recibiendo Milrinone y el 37,5% de los pacientes sin disfunción, también.

10. DISCUSIÓN

La sepsis severa y el choque séptico son situaciones clínicas con importante morbi – mortalidad en la población pediátrica, las cuales requieren estrategias de evaluación y manejo oportuno, dada su rápida progresión. Por esta razón 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 ^{9, 14, 22} Uno de los determinantes más importantes de mortalidad en estos pacientes es el gasto cardiaco, razón por la cual la estimación de la función cardiaca es de gran importancia en forma temprana. ^{3,5,22} Estudios previos en adultos encontraron que la diferencia venoarterial de pCO₂ es un instrumento útil en la práctica clínica como estimativo del gasto cardiaco. ^{3,5, 10,11, 12, 13, 16}

Los datos obtenidos en este estudio, no son conclusivos con estudios similares publicados en la literatura en población adulta. Los valores de la diferencia venoarterial de pCO₂ no fueron significativamente mayores (p=0.009) en los pacientes que tuvieron disfunción cardiaca en el ecocardiograma que en los que no la tuvieron. El 36% de los pacientes que tuvieron disfunción miocárdica en el ecocardiograma, tuvieron una diferencia venoarterial de pCO₂ mayor de 5 mmHg. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la prueba no fue conclusivo respecto a la disfunción encontrada en el ecocardiograma. Sin embargo se encontró una relación estadísticamente significativa de valores de 1,5 a 2,1 mmHg, como predictor negativo de disfunción miocárdica con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 88%.

Estos resultados sugieren que la diferencia venoarterial de pCO₂ no es conclusiva para determinar disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico. Teniendo en cuenta que es un representante de la perfusión tisular, hay factores que

pueden afectar, su correlación con estudios de tipo ecocardiográfico. Aunque esto podría ser útil en la práctica clínica, ya que no en todos los niveles de atención ni en todos los momentos de la atención de estos pacientes críticos, (por ejemplo en la atención inicial en urgencias), existe la posibilidad de realizar una medida invasiva del gasto cardíaco (Ej. por termodilución con PICCO,) o no invasiva con un ecocardiograma para estimar la función miocárdica, con un impacto en el tiempo requerido para la evaluación y toma de decisiones médicas, lo cual es un factor determinante para asegurar una intervención adecuada y oportuna. La mayoría de estos pacientes dado su estado crítico, requieren manejo en una unidad de cuidado intensivo y generalmente se encuentran con monitorización venosa central y arterial, lo cual facilita la toma de muestras arteriales y venosas para análisis de gasimetría, obteniendo un resultado en pocos minutos como se hizo en este estudio, proporcionando al equipo médico un estimativo rápido y confiable sobre la función cardíaca del paciente con una excelente sensibilidad. Esto significa que según los datos obtenidos, una diferencia venoarterial de pCO₂ aumentada (\geq a 5 mmHg), no necesariamente permitiría detectar a todos los pacientes con disfunción cardíaca sin embargo cuando es normal ($<$ a 5 mmHg) sobre todo en valores menores a 2,1mmHg es más probable descartar la disfunción miocárdica propiamente dicha.

Los resultados obtenidos en este estudio, no son similares a los publicados por Vallée y cols, Durkin y cols, Cuschieri y cols, Bakker y cols y Futier en la literatura realizados en pacientes adultos con sepsis ^{10,11,12,16} y en un estudio en niños en postoperatorio de cardiopatía congénita publicado por Furqan y cols., ¹³ aunque ninguno de estos estudios evaluó el gasto cardíaco por ecocardiograma, sino con mediciones invasivas, que tienen limitantes de disponibilidad en todos los centros y mayor frecuencia de complicaciones.

La saturación venosa de oxígeno es un importante representante del aporte de oxígeno y la extracción del mismo por los tejidos y el lactato es un indicador del metabolismo anaerobio por aporte insuficiente de oxígeno a nivel celular, por lo tanto estos parámetros se usan como metas en reanimación, con utilidad demostrada en varios estudios. ^{2,10} En este estudio no se encontró diferencias significativas en los valores de lactato ni saturación venosa de oxígeno en relación a la presencia de disfunción miocárdica ni en relación a la diferencia venoarterial de pCO₂ elevada. Esto se podría explicar porque el lactato es un

indicador afectado por numerosas variables y su elevación podría ser tardía en el grupo pediátrico con respecto al tiempo de hipoperfusión tisular y estar elevado únicamente en estados avanzados. Esto hace reconsiderar al lactato como un punto final o una meta en reanimación en pacientes con choque séptico.

De la misma manera la saturación venosa de oxígeno, ha demostrado no tener una alta sensibilidad como indicador aislado y puede ser afectada por numerosas variables técnicas (Ej. ubicación correcta del catéter).^{27,28} Esto es concordante con otros trabajos de investigación que han demostrado que a pesar de encontrarse saturación venosa de O_2 normal, existe disfunción miocárdica documentada con técnicas invasivas y no invasivas de medición de gasto cardiaco.

La totalidad de los pacientes que presentaron disfunción miocárdica en el ecocardiograma, no se encontraban recibiendo algún medicamento inotrópico/vasoactivo, sin embargo no se encontró diferencias significativas entre la presencia de disfunción miocárdica y el uso de algún soporte inotrópico/vasopresor, ni tampoco al hacer el análisis separado de cada uno de los medicamentos. Esto confirma que los resultados de la diferencia venoarterial de pCO_2 no se vieron afectados por la presencia o no de inotrópicos.

Consideramos que una de las limitantes de nuestro trabajo es el tamaño de la muestra, a pesar de lo cual, los análisis estadísticos han arrojado resultados interesantes desde el punto de vista clínico porque permiten a la cabecera del paciente crítico, detectar precozmente disfunción miocárdica y además en aquellos que vienen recibiendo medicamentos inotrópicos identificar aquellos en quienes pueden estar recibiendo dosis insuficientes para alcanzar los objetivos. Igualmente son los resultados obtenidos en un solo centro, pero utilizando definición de variables universales. Aunque el ecocardiograma es una herramienta disponible en nuestra institución rápidamente por ser un centro de referencia cardiovascular, es una medida indirecta del gasto cardiaco que puede ser afectada por

algunas otras variables (operador dependiente) que pueden ser controladas utilizando técnicas invasivas.

Se necesitan estudios multicéntricos prospectivos para poder corroborar nuestros hallazgos y establecer si realmente la diferencia venoarterial de pCO₂ puede ser útil como una herramienta de predicción de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos en condición crítica.

11. CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que la diferencia venoarterial de pCO_2 no se puede catalogar aun como un predictor de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico en niños. Sin embargo cuando los valores son normales puede considerarse una herramienta práctica de identificación temprana y seguimiento en aquellos niños en condición crítica para descartar disfunción miocárdica.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moloney-Harmon P. Pediatric Sepsis: The Infection unto Death. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2005; 17: 417 – 429
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker M, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327.
3. Carcillo J. Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003; 19, 413– 440.
4. Pediatric Advanced Life Support. Provider Manual. American Heart Association. 2006.
5. Vincent JL. Intensive Care Medicine Annual Update. Springer. 2009.
6. West J. B. Best y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 12da Edición. Editorial Médica Panamericana. 1991
7. Gutierrez G, Wulf-Gutierrez M, Reines D. Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004; 17:107–117.
8. Pinsky M. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 2003; 24, 549– 560.
9. 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.

10. Valle´e F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34:2218–2225

11. Durkin R, Gergits MA, Reed JF 3rd, Fitzgibbons J. The Relationship Between the Arteriovenous Carbon Dioxide Gradient and Cardiac Index. *J Crit Care*. 1993, 8(4):217-21

12. Ho KM, Harding R, Chamberlain. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *J. Anaesth Intensive Care*. 2007; (5):695-701.

13. Furqan M, Hashmat F, Amanullah M, Khan M, Durani HK, Anwar-ul-Haque. Venoarterial PCO₂ difference: a marker of postoperative cardiac output in children with congenital heart disease. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009; 19(10):640-3.

14. Carcillo J, Han K, Lin J, MD, Orr R. Goal-Directed Management of Pediatric Shock in the Emergency Department. *Clin Ped Emerg Med* 2007; (8)165-175.

15. Ortigón L, Fernández J. Impacto de la antibioticoterapia empírica temprana en pacientes pediátricos con sepsis en la unidad de cuidado intensivo pediátrico de la Fundación Cardioinfantil. (Tesis de grado). Premio Arturo Aparicio al mejor trabajo de investigación. Universidad del Rosario; 2009.

16. Cuschieri J, Rivers E, Donnino M, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, Pamukov N, Horst NM. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; (31) 818–822.
17. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Goffernils M, Kahn R. Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest* 1992; (101) 509 – 15.
18. Nichols, D. *Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
19. Troskot R, Šimurina T, Žižak M, Majstorović K, Marinac I, Mrakovčić-Šutić I. Prognostic Value of Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Croat Med J*. 2010; 51(6):501-8
20. Futiere E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, Constantin JM, Vallet B. Central venous O₂ saturation and venous-to arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care* 2010; 14 (5):R193
21. Silva JM, Ribas A, Lopes J, Ribeiro MH, Nacevicius C, Toledo D, Rezende E, Malbouisson L. A large Venous-Arterial PCO₂ Is Associated with Poor Outcomes in Surgical Patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:759792
22. Brierley J, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, et al. 2007 American College of Critical Care Medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:000–000

23. Casserly B, Read R, Levy M. Hemodynamic Monitoring in Sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25 : 803–823

24. Ruiz A, Morillo L. *Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada*. Editorial Médica Panamericana. 2004

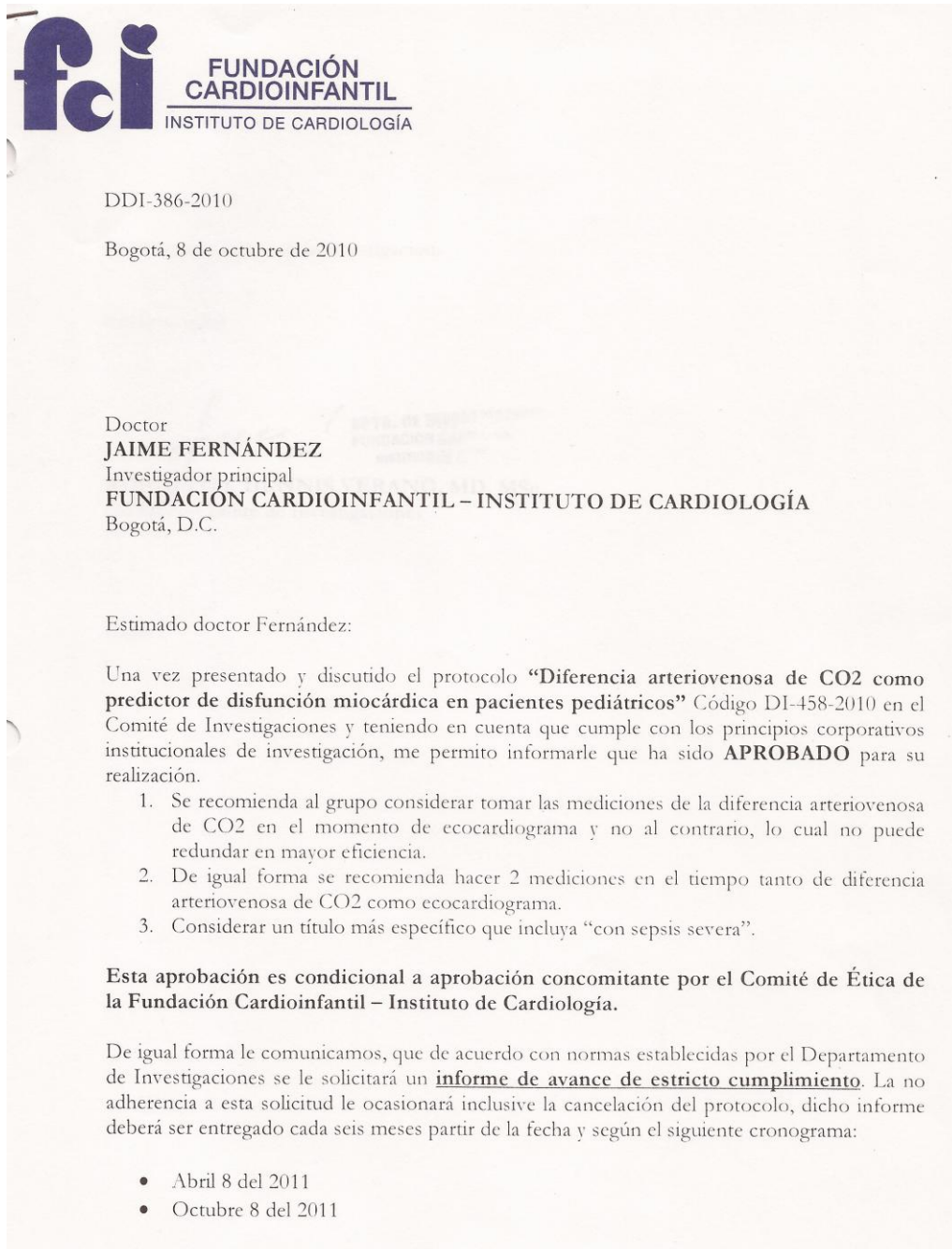
25. Allen, Hugh D.; Driscoll, David J.; Shaddy, Robert E.; Feltes, Timothy F. *Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the fetus and Young Adults*. 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008

26. Rivers E, Guyen R, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy In The Treatment Of Severe Sepsis And Septic Shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77

27. Maddirala S, Khan A. Optimizing Hemodynamic Support in Septic Shock Using Central and Mixed Venous Oxygen Saturation. *Crit Care Clin* 2010; 26: 323–333

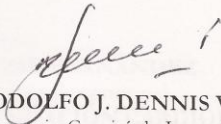
28. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7(3):204-11

ANEXOS.



Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,


DPTO. DE INVESTIGACIONES
FUNDACION GARIBAY
INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc
Secretario Comité de Investigaciones



CEIC-947-2010

Bogotá, 10 de noviembre del 2010

Doctor

JAIME FERNÁNDEZ

Investigador Principal

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Bogotá, D.C.

Ref. Diferencia arterio venosa de CO₂ como predictor de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con sepsis severa y choque séptico - Código: DI-458-2010

Estimado doctor Fernández:

Luego de la presentación del protocolo en referencia en la reunión ordinaria **No. 288** del Comité de Ética en Investigación Clínica de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología y después de la discusión de algunos apartados de los cuales usted ha tomado nota; los miembros del Comité han decidido **APROBAR CON CORRECCIONES** la realización del estudio, luego de los siguientes cambios:

- Se le solicita el uso de dos testigos.
- Dejar por escrito la autorización para la participación del estudio.
- Dejar por escrito los objetivos
- Se le solicita un lenguaje más claro para la comprensión de los participantes del estudio. por ejemplo (sepsis).

En espera de la regularización de las recomendaciones planteadas para que pueda ser aprobado definitivamente su estudio y así dar inicio a la recolección de sujetos.

Atentamente,

J. SINAY ARÉVALO LEAL

Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica

IRB00007736

