



doi: 10.35366/116318

Delta de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en el paciente pediátrico con choque séptico

Delta carbon dioxide as a predictor of mortality in the pediatric patient with septic shock

Dióxido de carbono delta como predictor de mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico

Cristian Daniel Ramírez García,* Carmen Lilian Reséndiz Santana,* Miguel Ángel López Abreu*

RESUMEN

Introducción: la monitorización del paciente con choque séptico busca evaluar parámetros que reflejen la afectación microcirculatoria y permitan adecuaciones terapéuticas. Las alteraciones macrohemodinámicas pueden discordar con los trastornos de la microcirculación; se sugiere la medición de la diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) como marcador que refleja disfunción mitocondrial por deuda de oxígeno persistente. Esta determinación es útil en pacientes adultos; esto aún no se comprueba en el paciente pediátrico.

Material y métodos: estudio observacional efectuado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Incluyó pacientes con choque séptico, con toma de gasometría venosa y arterial al ingreso, a las seis, 12 y 24 horas y evaluación simultánea de escala PRISM III (*Pediatric Risk of Mortality*), para valorar $\Delta\text{CO}_2 > 6$ mmHg como predictor de mortalidad en pacientes con choque séptico, evaluación de respuesta terapéutica.

Resultados: se encontró correlación del riesgo de mortalidad directamente proporcional con los niveles elevados de ΔCO_2 en primeras 24 horas de estancia en unidad de terapia intensiva pediátrica; presenta correlación estadística positiva (coeficiente de correlación de Pearson de 0.99 y riesgo relativo > 1) con aumento de niveles de ΔCO_2 en pacientes con mejoría de variables macrohemodinámicas.

Conclusiones: ΔCO_2 puede ser considerado factor pronóstico de evolución y mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico. Se requiere de estudios con muestras ampliadas para corroborar utilidad e implementación de medición de ΔCO_2 en los pacientes pediátricos. La normalización de las alteraciones macrocirculatorias no define la mejoría a nivel microcirculatorio, evolución y pronóstico.

Palabras clave: ΔCO_2 , sepsis, choque séptico, microhemodinamia, macrohemodinamia, lactato, saturación venosa.

ABSTRACT

Introduction: monitoring of patients with septic shock seeks to evaluate parameters that reflect the microcirculatory involvement and allow adjustments therapeutically. Macrohemodynamical alterations may be inconsistent with the microcirculation disorders; measurement of the arteriovenous carbon dioxide difference is suggested (ΔCO_2) as marker that reflects dysfunction mitochondria due to persistent oxygen debt. This determination is useful in adult patients; this still its not verified in the patient pediatric.

Material and methods: observational study carried out in the Therapy Unit Pediatric Intensive Care of de National Medical Center 20 de Noviembre. Included patients with shock septic, with take of gasometry venous and arterial to the in come, 6, 12 and 24 hours and assessment simultaneous os scale Pediatric Risk of Mortality (PRISM III) to assess $\Delta\text{CO}_2 > 6$ mm Hg as a predictor of mortality in patients with septic shock and response evaluation therapy.

Results: correlation of mortality risk was found directly proportional to elevated ΔCO_2 levels in the first 24 hours of stay in pediatric intensive care unit; presents statistical correlation positive (coefficient of correlation of Pearson 0.99 and risk relative > 1) in increase ΔCO_2 levels with improvement in macrohemodynamic variables.

Conclusions: ΔCO_2 can be considered a prognostic factor for evolution and mortality in pediatric patients with septic shock. He require of studies with samples expanded for corroborate utility and implementation of measurement of ΔCO_2 in pediatric patients.

* Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Ciudad de México, México.

Recibido: 16/05/2023. Aceptado: 02/02/2024.

Citar como: Ramírez GCD, Reséndiz SCL, López AMÁ. Delta de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en el paciente pediátrico con choque séptico. Med Crit. 2024;38(2):93-101. <https://dx.doi.org/10.35366/116318>

www.medigraphic.com/medicinacritica

The normalization of the alteration macrocirculatory not define the improvement to level microcirculatory, evolution and forecast.

Keywords: ΔCO_2 , sepsis, septic shock, microhemodynamics, macrohemodynamics, lactate, venous saturation.

RESUMO

Introdução: o acompanhamento do paciente com choque séptico busca avaliar parâmetros que reflitam o envolvimento microcirculatório e permitam ajustes terapêuticos. As alterações macrohemodinâmicas podem ser discordantes com distúrbios da microcirculação; A medição da diferença arteriovenosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) é sugerida como um marcador que reflète a disfunção mitocondrial devido ao débito persistente de oxigênio. Esta determinação é útil em pacientes adultos; Isso ainda não foi comprovado em pacientes pediátricos.

Material e métodos: estudo observacional, na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Centro Médico Nacional 20 de Novembro, incluiu pacientes em choque séptico, com gasometria venosa e arterial colhidas na admissão, às 6, 12 e 24 horas e avaliação simultânea da escala PRISM III, para avaliar $\Delta\text{CO}_2 > 6$ mmHg como preditor de mortalidade em pacientes com choque séptico, avaliação da resposta terapêutica.

Resultados: foi encontrada correlação de risco de mortalidade diretamente proporcional aos níveis elevados de ΔCO_2 nas primeiras 24 horas de permanência na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Apresenta correlação estatística positiva (coeficiente de correlação de Pearson de 0.99 e risco relativo > 1), na redução dos níveis de ΔCO_2 em pacientes com melhora das variáveis macrohemodinâmicas.

Conclusões: ΔCO_2 pode ser considerado fator prognóstico de evolução e mortalidade em pacientes pediátricos com choque séptico. Estudos com amostras ampliadas são necessários para corroborar a utilidade e implementação da medição do ΔCO_2 em pacientes pediátricos. A normalização das alterações macrocirculatórias não define a melhoria a nível microcirculatório, evolução e prognóstico.

Palavras-chave: ΔCO_2 , sepsis, choque séptico, microhemodinâmica, macrohemodinâmica, lactato, saturação venosa.

INTRODUCCIÓN

El choque séptico continúa asociándose a altas tasas de mortalidad y el reconocimiento temprano de los signos de hipoperfusión tisular es de vital importancia para su manejo.¹ Desde el año 2008 el uso de los parámetros como la saturación venosa de oxígeno como marcador de la oxigenación sistémica ha sido fuertemente cuestionada² y datos recientes han fallado en demostrar los beneficios clínicos de su uso.³ De hecho, la saturación venosa de oxígeno (SvO_2) es a menudo normal o casi normal al ingreso en la unidad de cuidados intensivos; por lo tanto, se han propuesto otros objetivos de reanimación por ser alcanzados, siendo actualmente propuesta la diferencia de dióxido de carbono venoso-arterial debido a su simplicidad y capacidad para predecir resultados clínicos adversos en pacientes que alcanzan parámetros normales de entrega de oxígeno durante las fases tempranas de la reanimación.⁴

La evaluación de la microcirculación, como parte del monitoreo del paciente en estado crítico, ha sido de particular interés en el manejo del choque séptico a lo largo de la última década,⁵ considerando que la disfunción a nivel microcirculatorio se relaciona con falla orgánica a pesar de una adecuada estabilidad macrohemodinámica.⁶ De manera fisiológica, la perfusión a nivel microcirculatorio es regulada principalmente por sistemas neurohormonales, miogénicos y metabólicos que afectan el tono arteriolar;⁷ en los estados sépticos, la presión de perfusión y la deformabilidad de las células se encuentran disminuidas y existe vasoconstricción arteriolar, lo cual da como resultado la desviación del flujo sanguíneo de áreas esenciales del intercambio capilar, originando daño en las funciones orgánicas; además, con la estasis en el lecho capilar y los factores inflamatorios liberados por el daño celular, que no pueden ser eliminados debido a un flujo deficiente, la microcirculación se convierte en un medio que favorece el crecimiento bacteriano y la lesión persistente, lo que sostiene estados de toxemia, así como desarrollo y mantenimiento de la acidemia; estos cambios impiden la oxigenación de los tejidos.¹ Considerando los avances sobre el entendimiento de la microcirculación, se determina que las intervenciones agresivas tempranas con mejoramiento en las funciones orgánicas incrementan las probabilidades de supervivencia.^{2,3}

El empleo de medidas que optimizan parámetros a nivel hemodinámico da como resultado mejoras en la presión arterial media y la saturación venosa central, las cuales no siempre se correlacionan con una mejoría en la perfusión microcirculatoria.⁴ Por otra parte, las pruebas bioquímicas clásicas como la concentración sérica de lactato y los niveles de gases en sangre se realizan en la práctica habitual como intentos de evaluar la microcirculación; sin embargo, la correlación real de estos parámetros está plagada de numerosos factores de confusión.⁸

En el año 2001, Rivers y colaboradores, en un ensayo de 263 pacientes en el cual se evaluó la terapia temprana dirigida por metas versus la atención estándar para los pacientes con sepsis grave o choque séptico, informaron reducción de 16% de la mortalidad con el uso de la terapia temprana dirigida por metas.⁸ Dentro de las metas establecidas para la evaluación de la microcirculación estaba la medición de la presión venosa central (que debería estar entre 8 a 12 mmHg), presión arterial media mayor a 65 mmHg y como objetivos de medición de la microcirculación se valoró la medición de la saturación venosa de oxígeno mayor a 70%.⁸ Las intervenciones para lograr estos objetivos de la macrocirculación eran: el manejo con fluidos y vasopresores y de la microcirculación, la necesidad de transfusión de sangre con hemoglobina menor a 10 g/dL y/o el uso de agentes inotrópicos para mejorar el gasto cardiaco. Este

estudio sirvió de base para sentar los objetivos de la reanimación establecidas en la campaña «Sobreviviendo a la Sepsis» publicada por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos en el año 2004. Posteriormente se observó que, dentro de las metas tempranas propuestas desde el 2001, la presión venosa central no era un buen indicador de la oxigenación tisular, ya que una presión venosa baja no es un hallazgo consistente entre los pacientes críticamente enfermos y más aún en los pacientes con sepsis y choque séptico.⁹ Por otro lado, se reconoce que la saturación venosa central es un marcador indirecto de la saturación venosa mixta de oxígeno, lo cual, en teoría, refleja el balance entre la entrega y el consumo de oxígeno; se ha visto que su interpretación tiene varias limitaciones, ya que depende de la saturación arterial de oxígeno, el gasto cardiaco, el consumo de oxígeno, el nivel de hemoglobina y de la presencia de cortos circuitos (situaciones que favorecen mezcla de sangre arterial y venosa); por lo tanto, su habilidad para reflejar la entrega sistémica de oxígeno no es constante y depende de muchas situaciones, incluso de la sedación del paciente y del uso de ventilación mecánica.^{9,10} De acuerdo a lo antes mencionado, actualmente la evaluación de la perfusión tisular se puede realizar a través de la medición de la saturación venosa central de oxígeno (efectuado mediante la toma de una muestra de sangre de la vena cava superior) que con valores menores de 65 o 70% predicen un mal pronóstico en paciente en estado de choque circulatorio, lo que refleja la dependencia entre aporte y consumo de oxígeno. Por otro lado, estudios recientes han demostrado que muchos pacientes a pesar de tener valores de saturaciones venosas centrales mayores o iguales a 70%, que indican una adecuada perfusión tisular, pueden tener evolución tórpida; por lo que se han buscado y evaluado otros marcadores específicos de hipoperfusión tisular como la tonometría gástrica, capnografía sublingual, niveles de lactato y su aclaramiento, así como la diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono (ΔCO_2). En cuanto a ésta, es de importancia tomar en cuenta los múltiples estudios que se han realizado en adultos. Cabe mencionar la revisión sistemática realizada en 2017 que analizó datos publicados desde 1996 hasta 2016 incluyéndose 12 artículos observacionales y 10 prospectivos, en donde se demostró que valores altos de diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) eran indicativos de mayor mortalidad incluso cuando se lograba la meta de una saturación venosa central normal en la resucitación del choque séptico.¹¹

La diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono (ΔCO_2) es un método de monitoreo de la hemodinamia del paciente crítico. Se realiza ya sea de sangre venosa mixta o de sangre venosa central y es utilizado como un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el dióxido de carbono producido

en los tejidos periféricos. Bajo condiciones fisiológicas, el delta-CO₂ no excede más de 0.8 kilopascales (6 mmHg), lo cual refleja adecuado flujo sanguíneo venoso y gasto cardíaco óptimo; a nivel macrocirculatorio, existe una relación inversa entre delta-CO₂ e índice cardíaco en pacientes críticos; es decir, los niveles elevados de delta-CO₂ son inversamente proporcionales al índice cardíaco y viceversa.

La correlación con el implemento de las metas de reanimación ayuda a evaluar la efectividad del tratamiento administrado o si se debe intensificar el manejo. La comprobación de esta relación puede determinar si el delta-CO₂ es un factor pronóstico de gravedad y mortalidad, pudiendo ser implementada como meta de reanimación en el paciente pediátrico en estado de choque. Previamente, en 2015, un estudio prospectivo observacional que involucró 135 pacientes en una unidad de cuidados intensivos en donde todos los pacientes recibieron el protocolo de manejo de acuerdo a las guías de sobrevivir a la sepsis, demostró que la asociación entre hiperlactatemia persistente asociado a un delta-CO₂ > 6 mmHg se asociaba con formas más severas de disfunción orgánica y peor pronóstico.¹² En otro estudio prospectivo observacional publicado en 2016, en el que se evaluó a 76 pacientes en una unidad de cuidados intensivos durante 15 meses consecutivos, utilizando un sistema de imagen (Micro Scan) para evaluar la microcirculación en tiempo real en la cavidad bucal con base en el consenso para la evaluación de la microcirculación,¹³ se reportó que la elevación delta-CO₂ estaba relacionada de manera muy cercana con la disminución del flujo sanguíneo a nivel de las vénulas en las fases tempranas de la resucitación en el paciente con choque séptico, dando como resultado que en estos pacientes existe una disfunción de la microcirculación.¹⁴

Los estudios pediátricos en cuanto a la determinación del delta-CO₂ fueron descritos inicialmente en pacientes postoperados de cirugías cardíacas. Se observó que en los enfermos adultos el delta-CO₂ se correlacionaba de manera inversamente proporcional con el gasto cardíaco, además de reportar que niveles > 6 mmHg de delta-CO₂ se asociaban a mayor riesgo de síndrome de bajo gasto y peor pronóstico;¹⁵ sin embargo, nuevos estudios han propuesto que en pacientes pediátricos un delta-CO₂ > 6 mmHg no era significativo de un peor pronóstico en el paciente postoperado de bypass cardíaco,¹⁶ dando pauta a la necesidad de mayor información de su beneficio en el paciente pediátrico.

Por lo tanto, la experiencia en la utilización del delta-CO₂ en los niños aún es insuficiente, siendo necesario realizar estudios de investigación acerca de la utilidad de este biomarcador en esta población. Esto se justifica con base en que la mortalidad en el paciente con choque séptico es alta y a través de los años se han instaurado metas en la reanimación del paciente con el fin

de disminuir su mortalidad, por lo cual la medición del delta-CO₂ al ser de fácil realización puede ser un marcador útil para la evaluación de la adecuada reanimación en estado de choque; además de ser usado como predictor precoz de mortalidad en pacientes con choque circulatorio cuando el valor de delta-CO₂ al inicio es > 6 mmHg, ya que diversos estudios han demostrado que un delta-CO₂ > 6 mmHg en las primeras horas del choque circulatorio se correlaciona con un mal pronóstico y muestra la necesidad de una mayor intensidad de reanimación. Sin embargo, los estudios realizados se han enfocado en el manejo del choque circulatorio, sin determinar aún su uso en pacientes con choque séptico ni tampoco en paciente pediátrico. Resulta prometedor que el uso del delta-CO₂ en fase iniciales de la reanimación del paciente con choque séptico puede reflejar la adecuada perfusión a nivel microcirculatorio, por lo cual son necesarios más estudios y en especial en niños para aportar mayor información acerca de la utilidad de este parámetro de fácil realización, bajo costo y accesible en las unidades de terapia intensiva pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo, longitudinal en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en pacientes con edades entre 28 días de vida y 18 años.

Criterios de inclusión: pacientes en edad pediátrica de un mes a 18 años que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Pacientes con diagnóstico de choque séptico a su ingreso o desarrollo de éste durante su estancia en la unidad independientemente de patología de base.

Criterios de exclusión: pacientes que fallecieron dentro de la primera hora de su ingreso a terapia intensiva pediátrica. Pacientes a los que no fue factible el tomar muestra de sangre ya sea arterial o venosa.

A los pacientes ingresados en el estudio, se les hicieron registros de distintas variables en cuatro distintos periodos: ingreso, seis, 12 y 24 horas, independientemente de las medidas terapéuticas implementadas a fin de evaluar respuesta de las variables al tratamiento. Los datos recabados fueron:

1. Escala PRISM III (*Pediatric Risk of Mortality*).
2. Toma de lactato arterial.
3. Toma de saturación venosa central.
4. Toma de gasometría arterial y venosa.
5. Cálculo de delta-CO₂.
6. Registro de cifras de tensión arterial.

Manejo estadístico: El procesamiento de la información se realizó a través de métodos computarizados con el programa estadístico SPSS versión 21 y el programa

Excel. La presentación de los resultados se realizó con gráficos, los cuales presentan la información con el uso de estadística descriptiva, utilizándose medias de tendencia central, medidas de tendencia lineal, correlación de Pearson) y medidas de efecto (riesgo relativo).

RESULTADOS

El estudio incluyó 37 pacientes (23 hombres y 14 mujeres) que ingresaron en el periodo de octubre de 2019 a marzo de 2020. El grupo etario más afectado fue de 4-7 años (más común seis años), observándose mayor mortalidad en el mismo grupo, ya que del total de la muestra 27 pacientes pertenecía a este grupo.

El tipo de choque más relacionado a mortalidad fue el séptico hipodinámico; se observó que la principal patología causal de choque séptico fue leucemia linfoblástica aguda en 63% de los casos. La segunda condición en que se presentó fue como complicación en los enfermos postcirugía cardiaca en 23% (con mayor frecuencia en postoperados de fístula sistémico pulmonar); se observó afectación en 10% en pacientes con complicaciones derivadas de cirugía abdominal y 4% en pacientes con tumoraciones intracraneales.

La mortalidad del estudio fue 37.8% (14 de 37 pacientes estudiados). Todos los sujetos que fallecieron presentaron niveles > 6 mmHg de delta-CO₂.

A su llegada, los pacientes fueron valorados de manera objetiva por medio de la medición de la saturación venosa central de oxígeno, clasificándose como: hipodinamia $< 70\%$, normodinamia de 70-80% e hiperdinamia $> 80\%$ según la saturación venosa de oxígeno al ingreso. Se observó que la mayor parte de los casos se encontraban en situación clínica de hipodinamia (72.4%) y, al paso del tiempo, se detectó variación en el comportamiento del choque y en la clasificación de éste, considerándose esta modificación relacionada con la intervención terapéutica (Figura 1).

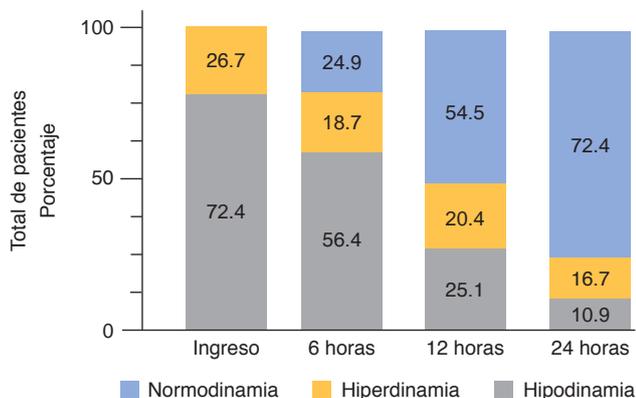


Figura 1: Clasificación y evolución del choque por saturación venosa de oxígeno.

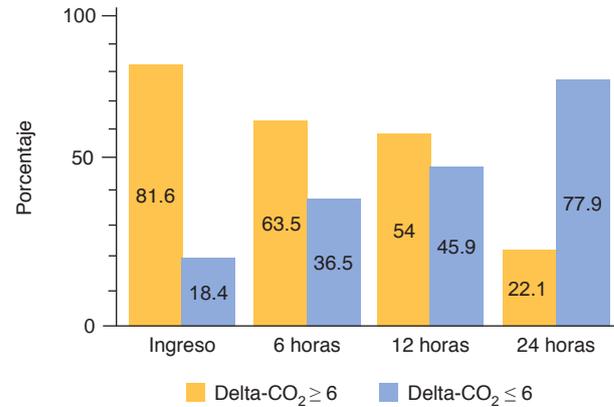


Figura 2: Evolución del delta-CO₂.

El comportamiento del delta-CO₂ se observó de forma inicial con valores elevados (> 6 mmHg) en 81.6% de los pacientes; los niveles menores (< 6 mmHg) se registraron en 18.4% de la población estudiada. La evolución registrada hacia las seis horas es de disminución de pacientes portadores de niveles altos de delta-CO₂ en 36.5%. La tendencia se mantiene hacia las 12 horas de registro, en donde 54% presenta niveles > 6 mmHg y 45.9% muestra niveles < 6 mmHg.

A las 24 horas de vigilancia, el comportamiento mantiene la misma tendencia de disminución en los niveles de delta-CO₂ con 77.9% (< 6 mmHg) y 22.1% en aquellos registros de mayor valor. Los datos comentados se muestran en la Figura 2, en donde se puede apreciar la evolución de los pacientes que ingresan a la terapia intensiva y que son monitorizados en los distintos tiempos y con el establecimiento terapéutico necesario.

Se llevó a cabo un análisis comparativo de distintas variables hemodinámicas para determinar la potencialidad pronóstica de delta-CO₂.

En cuanto a lo reportado con los niveles de lactato, todos los 37 pacientes incluidos en el estudio tuvieron lactato de ingreso por arriba de 2 mmol/L, con la cifra más alta de 29 mmol/L en un paciente. A medida que se implementó la terapéutica, se observó disminución paulatina en los niveles de lactato hasta incluso normalizarse, observándose una concomitante normalización de los niveles de delta-CO₂ y la presión arterial, así como de la reserva venosa central de oxígeno. En cuanto a la medición de la presión arterial, se observa que al momento del ingreso hay una concordancia con la presencia de hipotensión y valores elevados de delta-CO₂ (> 6 mmHg), y entrando en el espectro de la clínica de hipodinamia. El comportamiento de la presión arterial se mostró estable posterior al ingreso, observándose que mantuvo adecuados valores en las valoraciones a las 12 y 24 horas del estudio, mostrándose correlación evolutiva con el resto de las variables analizadas (Figura 3).

La evaluación y comparación de riesgo de mortalidad en el estudio para valorar la efectividad del delta-CO₂ se realizó aplicando la escala de índice pediátrico riesgo de mortalidad (PRISM III) en todos los pacientes ingresados en el estudio.

El análisis global de la muestra en su comportamiento referente al riesgo de mortalidad y los niveles de delta-CO₂ indica que hay una marcada tendencia a coincidir en ambos parámetros, observándose que conforme avanza el tiempo de estancia de los pacientes en la Unidad de Terapia Intensiva y conforme se llevan a cabo las intervenciones terapéuticas, coincide la disminución tanto del riesgo pronóstico de mortalidad como de los niveles de delta-CO₂. Esto puede considerarse como marcador de la efectividad terapéutica y fiabilidad pronóstica de mortalidad (Figura 4).

La valoración de las mediciones de la escala PRISM III y su correlación con las mediciones del delta-CO₂ muestran que el mayor porcentaje de riesgo de mortalidad fue observado al ingreso, siendo hasta de 80% (14 pacientes), los cuales concordaban con el registro de niveles de delta-CO₂ mayor a 6 mmHg, los mismos mantuvieron un registro constante hasta el correspondiente de las 24 horas. Considerándose fiabilidad su correlación como predictores de la mortalidad.

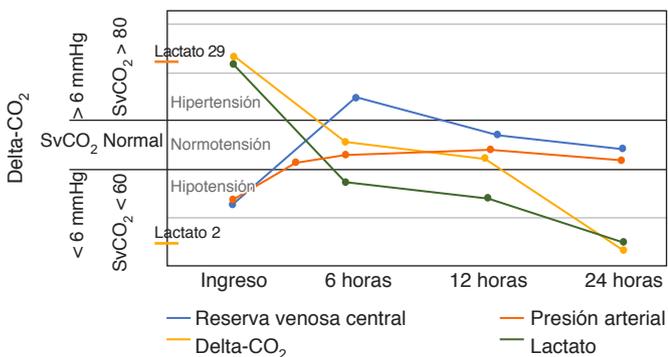


Figura 3: Evolución conjunta de variables (reserva venosa/delta-CO₂/presión arterial/lactato).

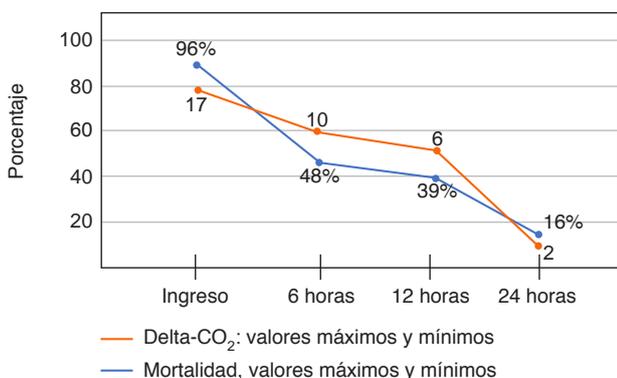


Figura 4: PRISM III y relación con el delta-CO₂.

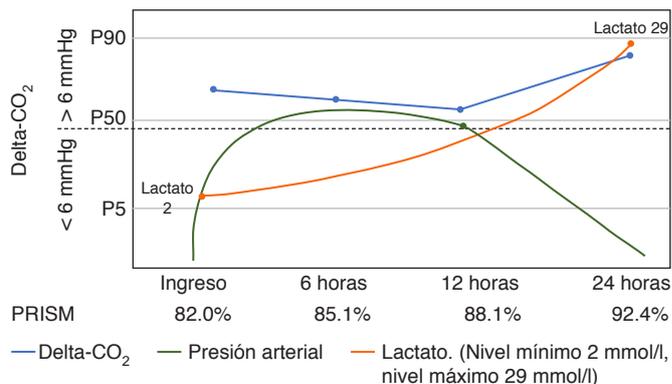


Figura 5: Relación elevación de delta-CO₂ y presión arterial.

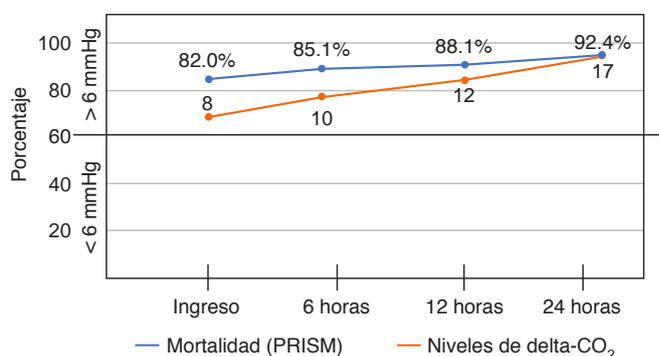


Figura 6: PRISM III y delta-CO₂ en ocho pacientes fallecidos.

El grupo de pacientes que fallecieron (ocho casos) durante su mala evolución presentaron un comportamiento de correlación en el delta-CO₂, PRISM III y cifras de presión arterial, en donde se observó que el PRISM III de ingreso en promedio fue de 82%; a las seis horas fue de 85.1%; a las 12 horas de 88.1%; y a las 24 horas de 92.4%. El PRISM III máximo en un paciente fue de 96%, el cual tenía un delta-CO₂ de 17 mmHg, con hipotensión desde su ingreso y sin mejoría de los niveles de lactato. Siete (87.5%) pacientes presentaron presiones arteriales medias por arriba de su percentil 50 a las 12 horas de manejo en la unidad; sin embargo, con persistencia de niveles de delta-CO₂ > 6 mmHg; a las 24 horas estos pacientes presentaron hipotensión arterial, elevación de lactato e incremento del riesgo mortalidad (92.4%) (Figura 5).

El comportamiento de la aplicación de la escala de PRISM III y su correlación con delta-CO₂ en este grupo muestra que la persistencia de niveles elevados de delta-CO₂ a las 12 horas incrementa el riesgo de mortalidad drásticamente hasta más de 90% a las 24 horas (Figura 6).

Se llevó a cabo la medición de la relación estadística entre las variables continuas por medio del coeficiente de correlación de Pearson para observar si la asociación de los elementos es lineal, encontrándose que al

ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos se reporta un índice de correlación de 0.94 con índice de determinación de 0.88, lo cual indica que existe una correlación directa entre los niveles de delta-CO₂ y la mortalidad (Figura 7).

A las 24 de ingreso a la unidad se reporta aumento en el índice de correlación (0.99 con un índice de determinación de 0.999), lo cual nuevamente establece de manera directa la relación lineal entre los niveles elevados de delta-CO₂ y la mortalidad por la escala PRISM III en los pacientes con choque séptico (Figura 8).

A su vez, se realizó el cálculo de riesgo relativo (RR) asociado a la mortalidad y la elevación de los niveles de delta-CO₂ en los pacientes con choque séptico a las 24 horas, reportándose un RR = 1.07 lo cual confirma una asociación positiva entre el nivel del delta-CO₂ por arriba de seis e incremento en la mortalidad.

DISCUSIÓN

El choque séptico continúa siendo una de las causas más frecuente de ingresos a las unidades de cuidados intensivos pediátricos a nivel mundial; y pese a las mejoras en cuanto a su identificación y manejo dirigido por metas, aún continúa presentando alto grado de mortalidad y la necesidad de implementar nuevas herramientas diagnósticas con el objetivo de mejorar el tratamiento y vigilancia de estos pacientes, principalmente en las primeras 24 horas de ingreso.

El objetivo de esta investigación fue determinar si los niveles elevados de delta-CO₂ se correlacionan con mayor mortalidad en los pacientes con choque séptico, lo cual es ya conocido en los adultos, pero aún no determinado en la población pediátrica.

En este estudio, se midieron los niveles de delta-CO₂ en diferentes etapas dentro del manejo de los pacientes pediátricos con choque séptico, encontrándose una asociación positiva en cuanto a mortalidad y elevación persistente de los niveles de delta-CO₂ y la medición de distintas variables hemodinámicas a fin de determinar valor pronóstico de mortalidad y evaluar como marca-

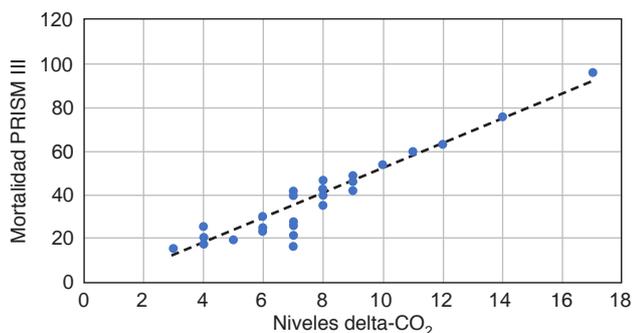


Figura 7: Correlación entre delta-CO₂ y mortalidad al ingreso.

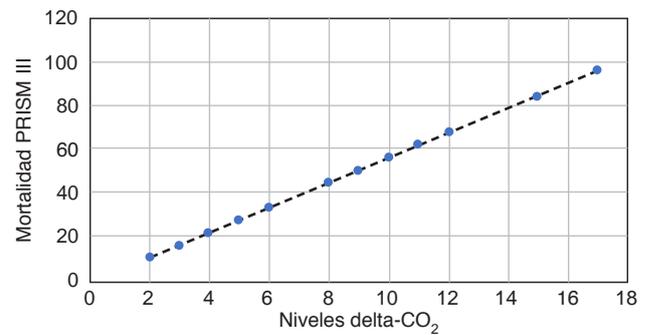


Figura 8: Correlación entre delta-CO₂ y mortalidad a las 24 horas.

dor de mejoría evolutiva a la terapéutica establecida. Se determinó que, en la mayor parte de los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de nuestro hospital, existe una diferencia significativa entre el estado clínico de hipodinamia e hiperdinamia, lo cual concuerda con lo descrito por diversos autores en lo referente a los pacientes pediátricos con choque; ya que, de acuerdo a la misma, la tendencia inicial del choque séptico en el paciente pediátrico es presentar clínica de hipodinamia (disminución de la intensidad de los pulsos, extremidades frías, saturación venosa central disminuida) asociada además con hipotensión arterial y con niveles de delta-CO₂ por arriba de 6 mmHg, lo que se ha descrito como alteraciones de la microcirculación asociada a datos de disfunción macrocircularia,¹⁷ habiendo encontrado correlación con los resultados obtenidos por nuestro estudio.

Un delta-CO₂ elevado (> 6 mmHg) puede explicarse por un aumento de la pCO₂ venosa secundario a disminución del gasto cardiaco, lo que condiciona hipoperfusión tisular, aumento en la amortiguación de iones hidrogeno por exceso de bicarbonato e incremento en la producción de CO₂, lo que, de acuerdo con la literatura reportada, se encuentra generalmente en los pacientes con choque séptico y la mayor parte de ellos ingresan a la unidad de cuidados intensivos con niveles por arriba de 6 mmHg, tal y como lo reportan Beest y colaboradores.¹⁸ En nuestro estudio se observó que todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos presentaron niveles delta-CO₂ por arriba de 6 y, de acuerdo con la fisiopatología del choque séptico, durante esta fase el paciente ya se encuentra en un estado de alteración a nivel microcirculatorio y, por lo tanto, la mortalidad aumenta a más de 80%; es en este momento conveniente implementar una mejor monitorización e intervenciones más eficaces en la etapa de resucitación inicial en pacientes hospitalizados fuera de las unidades de cuidados intensivos, donde en la mayor parte de los casos se observa el inicio del choque séptico y seguir de manera efectiva las metas de resucitación de acuerdo a las guías internacionales descritas

por Rivers.¹⁹ Todo esto con la finalidad de disminuir la mortalidad antes de su ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica; se sabe que, ya al ingreso a la unidad, la persistencia de cifras elevadas de delta-CO₂ se correlacionan con aumento de los niveles de lactato y disminución de la reserva venosa central, conocimiento corroborado en estudios de pacientes adultos con choque séptico,¹¹ pero aún se carece de información respecto a la población pediátrica. Sin embargo, en los resultados presentados por nosotros se aclara que existe una evidente asociación entre la mortalidad y los niveles elevados de delta-CO₂, tal y como se describe en la literatura de pacientes adultos.

Es de vital importancia observar que en la mayor parte de los pacientes se presentó una mejoría sustancial posterior al inicio del manejo, así como mejoría en cuanto a normalización de la saturación venosa central de oxígeno y una clara disminución del porcentaje de mortalidad basado en la escala PRISM III, que a su vez concuerda con la literatura mencionada previamente en la que se hace énfasis sobre el manejo oportuno en la primera hora de estancia en la unidad de terapia intensiva pediátrica.¹⁹

En cuanto a la mortalidad calculada por la escala PRISM III, se ha visto que ésta tiene una adecuada sensibilidad y especificidad para edades pediátricas, siendo una de las más útiles para la valoración del paciente,²⁰ motivo por el que fue elegida con el objetivo de valorar la mortalidad de forma estándar y tener un referente para comparar el riesgo de mortalidad mediante delta-CO₂. Otros autores informan que niveles elevados de delta-CO₂ por arriba de 6 mmHg aumentan la mortalidad hasta en 92%,²¹ lo cual concuerda con nuestros resultados en donde se observó que pacientes con niveles persistentemente elevados de delta-CO₂ presentan incremento del riesgo de mortalidad a más de 80%, incluso hasta 96% en uno de nuestros pacientes, esto avalado por el uso de la escala PRISM III.

Bajo condiciones fisiológicas, el delta-CO₂ usualmente no excede arriba de 6 mmHg, lo cual refleja un adecuado flujo sanguíneo venoso y volumen cardiaco; sin embargo, tal y como se refiere en la literatura, se ha observado que los pacientes con choque séptico pueden permanecer con datos de normalización macrohemodinámica,²² no siendo esto un parámetro totalmente adecuado para valorar la entrega de oxígeno a nivel mitocondrial. En nuestro estudio se observó que, aunque algunos pacientes se mantenían con niveles de presión arterial dentro de percentiles normales para la edad y con una reserva venosa normal, presentaban niveles de delta-CO₂ elevados, a las 12 horas sufrieron nuevamente deterioro macrohemodinámico (hipotensión, caída de reserva venosa e incremento de lactato). Esto corrobora lo descrito en adultos por Rivers y colaboradores, quienes reportan que la macrohemodinamia no

va en conjunto con la microhemodinamia y que estos pacientes con niveles elevados de delta-CO₂ de manera persistente tienen que ser monitorizados de una forma más acuciosa en la identificación temprana de alguna complicación para evitar su posterior deterioro.

Mesquida y asociados, en un estudio que analizó una población de pacientes con choque séptico temprano y con cifras de presión arterial normales, informan que los aumentos en el delta-CO₂ se asociaron con alteraciones a nivel microcirculatorio, reflejando disoxia tisular y alteración de la microvasculatura,¹⁷ lo cual también se ve reflejado en nuestro estudio y concuerda con lo reportado en pacientes adultos y ahora en pacientes pediátricos, demostrando la asociación entre niveles elevados de delta-CO₂ y aumento de la mortalidad.

En cuanto a la disminución de los niveles de lactato, la totalidad de los pacientes ingresaron con niveles diagnósticos de choque (arriba de 2 mmol/L), con mejoría parcial en las primeras seis horas de manejo y con normalización a las 12 y 24 horas. Aquellos con persistencia en la elevación de los niveles de lactato también presentaron aumento continuo de delta-CO₂, lo cual nuevamente apoya el hecho de que el delta-CO₂ es un factor pronóstico de mortalidad y marcador evolutivo en estos pacientes, siendo ya estudiado de manera muy amplia el aclaramiento de lactato como determinante del pronóstico, manejo y mortalidad en el paciente con choque. Por ello, esperamos que este estudio abra las puertas para realizar un análisis entre el aclaramiento del lactato y su correlación con las cifras del delta-CO₂.

CONCLUSIONES

La diferencia arteriovenosa de dióxido de carbono (delta-CO₂) se ha utilizado para reflejar el flujo global en el estado de choque. Además, estudios recientes encontraron que el delta-CO₂ estaba relacionado con la microcirculación sublingual en la perfusión en los estados de sepsis.

Es importante aclarar que existen varios factores influyentes que deben tenerse en cuenta al interpretar el delta-CO₂ en la práctica clínica. En nuestro estudio, a pesar de presentar limitantes que abren las puertas para futuras investigaciones, se demostró que se presenta aumento de la mortalidad en los pacientes con delta-CO₂ elevado; pero es necesario tener en cuenta otros parámetros de perfusión tisular. Por otra parte, se requiere aún más evidencia para validar que al mejorar el gasto cardiaco se observa disminución en los niveles de delta-CO₂, lo que se traduce en mejoría de la microcirculación. En nuestro estudio se logra comprobar que el delta-CO₂ se observó como factor pronóstico de mortalidad en pacientes pediátricos con choque séptico.

Es importante mencionar que la mayor parte de los casos estudiados corresponde a pacientes con choque

séptico con padecimientos hematooncológicos, lo que les da mayor susceptibilidad y, en consecuencia, mayor mortalidad por su estado de inmunosupresión crónica, por lo que su vigilancia y manejo precoz con esta herramienta ($\Delta\text{-CO}_2$), incluso desde un área de atención fuera de la terapia intensiva, pudiera influir de manera positiva en su pronóstico y, ya en la unidad de terapia intensiva pediátrica, ser considerada en todos los pacientes con choque séptico como una herramienta para optimizar su manejo debido a que se ha demostrado que es una herramienta eficaz junto con la medición de los parámetros ya previamente utilizados de forma establecida (reserva venosa central, presión arterial, presión venosa central, lactato, etcétera), para detectar tempranamente y prevenir mayor deterioro hemodinámico a las 24 horas.

Los resultados de nuestro estudio concuerdan ampliamente en la literatura; ratifican al $\Delta\text{-CO}_2$ como un marcador pronóstico de mortalidad y la necesidad de intensificar las medidas tanto de vigilancia como de terapéutica. Los puntos más importantes a destacar en nuestro estudio son:

1. Los niveles de $\Delta\text{-CO}_2$ son factores pronósticos de mortalidad en el paciente pediátrico en choque séptico.
2. La normalización de las alteraciones macrocirculatorias no implica mejoría a nivel microcirculatorio (en este caso definido como un $\Delta\text{-CO}_2$ mayor a 6 mmHg), requiriendo mayor vigilancia o intensificación del manejo.
3. Se requiere de un seguimiento de estos pacientes para determinar mortalidad a un plazo mayor, así como incluir variables que puedan afectar directamente la mortalidad (uso previo de esteroide, diagnóstico de base, manejos previos, uso de fármacos vasoactivos, patologías asociadas), ya que los resultados del presente estudio solo se basan en la determinación limitada de nivel de $\Delta\text{-CO}_2$ y otras variables hemodinámicas.
4. El uso del $\Delta\text{-CO}_2$ como técnica de monitorización en el paciente críticamente enfermo con estado de choque séptico muestra validez como marcador de la efectividad en el manejo; esto al ser comparado su comportamiento de forma conjunta con diversas variables hemodinámicas en los distintos tiempos de monitorización durante el estudio realizado.

Con estos resultados se espera el implemento de la medición de los niveles de $\Delta\text{-CO}_2$ a todos los pacientes que se encuentra en estado de choque séptico en la unidad de terapia intensiva pediátrica, como una posible herramienta más a las ya habitualmente usadas con la finalidad de mejorar el abordaje de pacientes críticamente enfermos y otorgar un arsenal más amplio para el manejo del estado de choque en la población pediátrica.

REFERENCIAS

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-1815.
2. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care.* 2008;12(2):3-4.
3. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693.
4. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, 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.
5. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and costs of sepsis in the United States-an analysis based on timing of diagnosis and severity level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889-1897.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-1554.
7. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth.* 2017;119(4):626-636.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-1377.
9. Hernandez G, Peña H, Cornejo R, Rovegno M, Retamal J, Navarro JL, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. *Crit Care.* 2009;13(3):1-6.
10. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock--a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia? *Crit Care.* 2011;15(4):184.
11. Diaztagle FJJ, Rodríguez MJC, Sprockel DJJ. Venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review. *Med Intensiva.* 2017;41(7):401-410.
12. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO_2 to arterial-venous O_2 content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):796-805.
13. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascón G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):1-9.
14. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, 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.
15. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Alten JA. After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. 2018;18(3):228-233.
16. Akamatsu T, Inata Y, Tachibana K, Hatachi T, Takeuchi M. Elevated central venous to arterial CO_2 difference is not associated with poor clinical outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(9):859-862.
17. Mesquida J, Espinal C, Saludes P, Cortés E, Pérez-Madrigal A, Gruartmoner G. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference ($\text{PcvaCO}_2/\text{CavO}_2$) reflects microcirculatory oxygenation alterations in early septic shock. *J Crit Care.* 2019;53:162-168.
18. Van Beest PA, Van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, et al. No agreement of mixed venous and central

- venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care*. 2010;14(6):R219.
19. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):818-822.
 20. Ponce-Ponce De León AL, Romero-Gutiérrez G, Aldana CV, González-Bravo FE. Simplified PRISM III score and outcome in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Int*. 2005;47(1):80-83.
 21. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care*. 2019;23(1):1-11.
 22. Moore JPR, Dyson A, Singer M, Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):366-375.

Correspondencia:

Miguel Ángel López Abreu

E-mail: miguelloam@hotmail.com