

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACION PROFESIONAL**



**DELTA DE CO<sub>2</sub> COMO PREDICTOR DE MUERTE TEMPRANA EN PACIENTES  
CON SEPSIS Y CHOQUE SÉPTICO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
DEL HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA ISSEMYM**

**HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
INTERNA**

**PRESENTA:  
M. C. ERICK LÓPEZ LÓPEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
E. EN MEDICINA INTERNA ANDRES DOMINGUEZ BORGUA**

**REVISORES:  
E. EN MEDICINA INTERNA EMILIO ESTRADA CASTRO  
E. EN MEDICINA INTERNA ERNESTO HERNÁNDEZ MATUS  
E. EN MEDICINA INTERNA RENÉ CASTREJÓN MORALES  
E. EN MEDICINA INTERNA MARÍA DEL CARMEN GARCÍA ALCALÁ**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO; 2021**

Una firma manuscrita en tinta azul, que parece ser la del director de tesis, Andrés Domínguez Borgia.

## INDICE

I.	RESUMEN .....	9
II.	ABSTRACT .....	10
III.	MARCO TEÓRICO.....	11
3.1	Concepto. ....	11
3.2	SEPSIS 1. ....	12
3.3	SEPSIS 2. ....	12
3.4	SEPSIS 3. ....	14
3.5	Epidemiología.....	15
3.6	Patogenia.....	16
3.7	Gasto cardiaco.....	21
3.8	Método de Fick.....	22
3.9	Delta de CO2. ....	22
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	25
4.1	Origen.....	26
4.2	Prevalencia o incidencia.....	26
4.3	Trascendencia .....	26
4.4	Vulnerabilidad. ....	27
V.	JUSTIFICACIÓN.....	29
5.1	Grado en que el trabajo propuesto resuelve el problema:.....	30
5.2	Beneficios: .....	30
5.3	Relevancia: .....	30
VI.	HIPÓTESIS.....	31
6.1	Hipótesis de investigación.....	31
6.2	Hipótesis nula. ....	31
VII.	OBJETIVOS .....	33
7.1	Objetivo General .....	33
7.2	Objetivos Específicos.....	33
VIII.	MATERIAL Y MÉTODO .....	35
8.1	Diseño del estudio.....	35
8.2	Operacionalización de Variables. ....	35

8.3	Universo de trabajo y muestra.....	36
8.3.1	Criterios de inclusión:.....	36
8.3.2	Criterios de exclusión: .....	36
8.3.3	Criterios de eliminación .....	36
8.3.4	Muestra .....	37
8.4	Instrumento de investigación. ....	37
8.5	Desarrollo del proyecto.....	37
8.5.1	Recursos .....	39
8.6	Límite de tiempo y espacio. ....	41
8.7	Diseño del Análisis.....	41
IX.	IMPLICACIONES ÉTICAS.....	43
X.	RESULTADOS .....	47
10.1	Segundo análisis después del ingreso hospitalario.....	51
XI.	DISCUSIÓN.....	61
XII.	CONCLUSIONES .....	65
XIII.	BIBLIOGRAFÍA .....	67
XIV.	ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	71
XV.	ANEXO 2. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN .....	73
XVI.	ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	75

## I. RESUMEN

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por anomalías fisiológicas, patológicas y bioquímicas, secundarias a un proceso infeccioso. El delta de CO<sub>2</sub> se ha propuesto como indicador de hipoperfusión tisular en múltiples situaciones clínicas.

El objetivo de la investigación fue conocer el papel del delta de CO<sub>2</sub> como predictor de muerte temprana en sepsis y choque séptico, para lo que se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal y prospectivo en pacientes del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, durante Julio de 2019 y Junio de 2020. La información se analizó utilizando métodos de estadística descriptiva e inferencial.

64 sujetos (n) cumplieron criterios de elegibilidad, 33 hombres (52%) y 31 mujeres (48%). 42 sujetos (65.62%) presentaron niveles altos de delta de CO<sub>2</sub> (>6mmHg) y 33 de ellos fallecieron. En el análisis de variables con el modelo de regresión de Cox se identificó que los valores elevados de delta de CO<sub>2</sub> se relacionan con muerte a 30 días en pacientes con sepsis y choque séptico (p <0.011).

Con los resultados del estudio y la evidencia científica publicada a nivel internacional, se concluye que el delta de CO<sub>2</sub> es un predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis y choque séptico.

**PALABRAS CLAVE:** *Sepsis, choque séptico, delta de CO<sub>2</sub>, hipoperfusión, lactato, muerte.*

## II. ABSTRACT

Sepsis is a clinical syndrome characterized by physiological, pathological and biochemical abnormalities, secondary to an infectious process. The CO<sub>2</sub> delta has been proposed as an indicator of tissue hypoperfusion in multiple clinical situations.

The objective of the research was to know the role of the CO<sub>2</sub> delta as a predictor of early death in sepsis and septic shock, for which an observational, analytical, longitudinal and prospective study was carried out in patients of the Tlalnepantla ISSEMyM Regional Hospital, during July 2019 and June 2020. The information was analyzed using descriptive and inferential statistical methods.

64 subjects (n) met eligibility criteria, 33 men (52%) and 31 women (48%). 42 subjects (65.62%) presented high levels of delta CO<sub>2</sub> (> 6mmHg) and 33 of them died. In the analysis of variables with the Cox regression model, it was identified that high values of delta of CO<sub>2</sub> are related to death at 30 days in patients with sepsis and septic shock ( $p < 0.011$ ).

With the results of the study and the scientific evidence published internationally, it is concluded that the CO<sub>2</sub> delta is a predictor of early death in patients with sepsis and septic shock.

**KEY WORDS:** *Sepsis, septic shock, CO<sub>2</sub> delta, hypoperfusion, lactate, death.*

### III. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Concepto.

La sepsis es una condición patológica que se caracteriza por disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una respuesta anómala del huésped ante una infección. (surviving sepsis). El término sepsis deriva del vocablo griego  $\sigma\eta\psi\iota\zeta$  que significa "descomposición" o "pudrición", y su primer uso documentado en la historia fue hace aproximadamente 2700 años en los poemas de Homero. Posteriormente el término fue adoptado por múltiples personalidades de la medicina como Hipócrates hacia el siglo IV a.C. e incluso Galeno en los siglos posteriores, figurando el término en sus principales obras<sup>1</sup>.

Sin embargo fue hasta el año 1800 cuando se aceptó la "teoría microbiana de la enfermedad" y se reconoció que la sepsis se origina a partir de microorganismos dañinos para el humano. Es entonces cuando surge el primer intento para realizar una definición moderna formal, el cual fue llevado a cabo en 1914 por Hugo Schottmüller, quien planteó que "La sepsis está presente si hay un foco desarrollado a partir del cual las bacterias patógenas, constante o periódicamente, invaden el torrente sanguíneo de tal manera que esto causa síntomas subjetivos y objetivos"<sup>1</sup>.

Desafortunadamente aunque se reconocía a la sepsis como una entidad nosológica nociva, ante la falta de una definición operacional homogénea o criterios diagnósticos uniformes, en 1992 se publica el consenso del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (ACCP-SCCM) buscando uniformizar criterios definitorios y lograr el reconocimiento oportuno de la enfermedad. A partir de entonces se han realizado múltiples modificaciones a la definición original e incluso con la evidencia que ha surgido en las últimas décadas, sobre la fisiopatología, la manera en que se concibe a la sepsis es algo que continúa cambiando hasta el día de hoy.<sup>2,3</sup>

### 3.2 SEPSIS 1.

En el año 1992 se publicó el primer consenso del ACCP-SCCM, que estableció el concepto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), como la reacción a una variedad de factores dañinos graves y que se manifiesta con la presencia de dos o más de los siguientes: (1) temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$ ; (2) frecuencia cardíaca  $>90$  latidos por minuto; (3) frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones por minuto o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg; y (4) recuento de leucocitos  $> 12\ 000$  cel/ $\mu\text{l}$ ,  $<4000$  cel/ $\mu\text{l}$  o  $>10\%$  de formas inmaduras. En la misma publicación se definió “sepsis” como la respuesta inflamatoria sistémica, relacionada con un proceso infeccioso de cualquier origen.<sup>3</sup>

Este consenso también planteó la relación entre sepsis y otros estados patológicos como la hipotensión inducida por sepsis (presencia de una tensión arterial sistólica menor a 90 mmHg o una disminución de  $\geq 40$  mmHg del valor basal, en ausencia de otras causas de hipotensión), sepsis severa (sepsis relacionada con disfunción orgánica, datos de hipoperfusión o hipotensión inducida por sepsis), choque séptico (variante de sepsis severa caracterizado por hipotensión persistente pese a una adecuada reanimación con líquidos o la necesidad de tratamiento con inotrópicos o vasopresores; junto con datos de hipoperfusión sistémica o disfunción orgánica), y el síndrome de disfunción orgánica múltiple o MODS (evidencia de función orgánica alterada en un paciente con enfermedad aguda, de tal forma que la homeostasis no puede mantenerse sin algún tipo de intervención). Pese a que la intención era proporcionar criterios uniformes que permitieran hacer el diagnóstico temprano de sepsis, su inexactitud y en ocasiones poca relación con el impacto multisistémico que conllevan los procesos sépticos, suscitaron su modificación en los siguientes años.<sup>4</sup>

### 3.3 SEPSIS 2.

En el año 2001, el grupo de expertos de la Society of Critical Care Medicine (SCCM), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la American

College of Chest Physicians (ACCP), la American Thoracic Society (ATS), y la Surgical Infection Society (SIS), recomendaron mantener las definiciones propuestas en el año 1992 al no contar con evidencia suficiente para modificarlas, pero extender la lista de criterios diagnósticos agregando constantes vitales, parámetros hemodinámicos, inflamatorios y de perfusión tisular (Tabla 1)<sup>5</sup>

**TABLA1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS**

<p>a. Definida como un proceso patológico propiciado por un microorganismo.</p> <p>b. Valores superiores a 70% son normales en población pediátrica (normal 75-80%) por lo que no debe considerarse como marcador de sepsis en recién nacidos y/o niños.</p> <p>c. Valores 3.5-5.5 son normales en población pediátrica por lo que no debe considerarse como marcador de sepsis en recién nacidos y/o niños.</p> <p>d. En pacientes pediátricos el diagnóstico de sepsis se establece con signos y síntomas de inflamación, acompañados de un proceso infeccioso e hiper/hipotermia (temperatura rectal &gt;38.5°C o &lt;35°C), taquicardia (puede estar ausente en pacientes hipotérmicos) y al menos un dato de función orgánica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, hiperlactatemia, pulsos de amplitud aumentada.</p> <p>DE: Desviación estándar.</p>	<p>1. Infección<sup>a</sup> Documentada o sospechada y alguno de los siguientes<sup>b</sup>:</p> <p>2. Características generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre (temperatura corporal &gt;38.3°C)</li> <li>- Hipotermia (temperatura corporal &lt;36°C)</li> <li>- Frecuencia cardíaca &gt;90 lpm o &gt;2 DE del valor normal para la edad.</li> <li>- Taquipnea: &gt;30 rpm.</li> <li>- Estado mental alterado.</li> <li>- Edema importante o balance hídrico positivo (&gt;20 ml/kg en 24 horas)</li> <li>- Hiperglucemia (glucosa plasmática &gt;110 mg/dl o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.</li> </ul> <p>3. Parámetros inflamatorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis (conteo leucocitario &gt;12,000/μL)</li> <li>- Leucopenia (conteo leucocitario &lt;4,000/μL)</li> <li>- Conteo leucocitario normal con &gt;10% de formas inmaduras.</li> <li>- Proteína C reactiva en plasma &gt;2 DE del valor normal.</li> <li>- Procalcitonina plasmática &gt;2 DE del valor normal.</li> </ul> <p>4. Parámetros hemodinámicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión arterial<sup>b</sup> (presión sistólica &lt;90 mmHg, presión arterial media &lt;70 mmHg o disminución en la presión sistólica &gt;40 mmHg en adultos o &lt;2 DE del valor normal para la edad)</li> <li>- Saturación venosa mixta de oxígeno &gt;70%<sup>b</sup></li> <li>- Índice cardíaco &gt;3.5 L/min/m<sup>2</sup> c,d</li> </ul> <p>5. Parámetros de disfunción orgánica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;300)</li> <li>- Oliguria (gasto urinario &lt;0.5 ml/kg/hr o 45 mol/L por al menos 2 horas)</li> <li>- Elevación de creatinina ≥0.5 mg/dl.</li> <li>- Alteraciones de la coagulación (INR &gt;1.5 o TTPa &gt;60s)</li> <li>- Íleo (ausencia de peristaltismo)</li> <li>- Trombocitopenia (conteo plaquetario &lt;100,000/μL)</li> <li>- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total &gt;4 mg/dl o 70 mmol/L)</li> </ul> <p>6. Parámetros de perfusión tisular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperlactatemia (&gt;3 mmol/L).</li> <li>- Llenado capilar retardado o piel moteada.</li> </ul>
--	--

Tabla 1. Criterios diagnósticos para sepsis. Tomado de "Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-1655".



### 3.4 SEPSIS 3.

En 2016, el Sepsis Definitions Task Force publicó los resultados del nuevo consenso que denominaron SEPSIS-3, con las definiciones actualizadas y más aceptadas de sepsis y choque séptico, así como dos reportes con evidencia que respalda los nuevos conceptos. Actualmente "sepsis" se define como una condición potencialmente mortal que cursa con disfunción orgánica, como resultado de una respuesta disregulada del huésped ante un proceso infeccioso. Por su parte "choque séptico" se entiende como un subtipo de sepsis en el que las anomalías circulatorias y metabólicas son lo suficientemente importantes como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Se puede identificar en un paciente con sepsis que presenta hipotensión persistente y que requiere tratamiento vasopresor para mantener una presión arterial media de 65 mmHg, además de un nivel de lactato sérico  $>2$  mmol/L (18 mg/dL), pese a la reanimación adecuada del volumen.<sup>3</sup>

Todo esto implica una respuesta no homeostática del huésped a las infecciones y engloba el concepto de disfunción orgánica, lo cual conlleva severidad y la necesidad de diagnóstico y manejo temprano. La nueva definición convierte en superfluo y redundante el término "sepsis severa", pues la sepsis es de por sí un estado patológico severo y por ello se aconseja su desuso.<sup>1, 2, 3</sup>

El grupo de trabajo propone emplear la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), como herramienta clínica para determinar si un paciente infectado cursa con disfunción orgánica o no; entendiéndose que el SOFA basal en un paciente sin disfunción orgánica pre-existente es cero. Esta escala incluye una serie de criterios clínicos, bioquímicos y de respuesta al tratamiento (Tabla 2). SEPSIS-3 sugiere considerar con disfunción orgánica a aquellos individuos que presenten un cambio en la puntuación inicial, igual o mayor a dos puntos.<sup>3</sup>

**TABLA 2. ESCALA DE EVALUACIÓN DE FALLO ORGÁNICO SECUENCIAL (SOFA)**

SISTEMA	Puntaje				
	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) con apoyo ventilatorio	<100 (13.3) con apoyo ventilatorio
<b>Coagulación</b>					
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
Presión arterial media, mmHg	≥70	<70	Dopamina <5 o dobutamina (cualquier dosis) <sup>a</sup>	Dopamina 5.1-15 o epinefrina ≤0.1 o norepinefrina ≤0.1 <sup>a</sup>	Dopamina >15 o epinefrina >0.1 o norepinefrina >0.1 <sup>a</sup>
<b>Sistema nervioso central</b>					
Escala de coma de Glasgow <sup>b</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinina, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Gasto urinario, ml/día				<500	<200

FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno. PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno.

a. La dosis de catecolaminas en μg/kg/min, al menos por 1 hora.

b. La escala de Glasgow otorga de 3-15 puntos, mayor puntaje indica mejor función neurológica.

*Tabla 2. Escala SOFA. Tomado de "Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-810".*

### 3.5 Epidemiología.

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud importantes que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año, y que condicionan una mortalidad variable dependiendo del área geográfica en que se presentan, así como del momento en que se establece el diagnóstico y el tiempo que transcurre hasta el inicio del tratamiento; similar a lo que ocurre con otros padecimientos potencialmente mortales como el politraumatismo, el infarto agudo de miocardio o la enfermedad vascular cerebral, hoy en día.<sup>6</sup>

El comportamiento epidemiológico de la enfermedad ha sido progresivo, a finales de 1970 ocurrían aproximadamente 164,000 casos en Estados Unidos y para el año 2000 la incidencia aumentó a más de 650,000 casos por año, probablemente debido al incremento en la esperanza de vida, a la prevalencia de los padecimientos crónicos no transmisibles que ocasionan inmunosupresión y a las infecciones originadas por microorganismos resistentes a múltiples antimicrobianos. En nuestro país según lo publicado por el Colegio de Medicina Interna de México y el Dr. Carrillo-Esper, al año se reportan alrededor de 40,957 casos de sepsis en unidades de cuidados intensivos, lo que sugiere que hay aproximadamente 40 casos por cada 100,000 habitantes. Con una mortalidad estimada del 30% y costos de atención que van de \$600,000 hasta \$1,870,000 MXN, demostrando el impacto sanitario, económico y social de este padecimiento en nuestra nación.<sup>7</sup>

Sin embargo estas cifras son simples aproximaciones porque el conocimiento sobre la incidencia y mortalidad de la sepsis, en países de ingresos bajos y medios sigue siendo escaso, debido a la insuficiente cantidad de datos y la dificultad para generar estimaciones a nivel poblacional en estas regiones. No obstante, pese a la importancia que tiene en el contexto de salud actual, la sepsis sigue sin figurar en el informe "Carga mundial de morbilidad" (Global Burden of Disease) publicado por la OMS y el Banco Mundial; que se encarga de monitorear la incidencia, mortalidad y factores de riesgo de las enfermedades más importantes del mundo.<sup>8</sup>

### 3.6 Patogenia.

Los avances que han surgido en torno al tratamiento de la sepsis son un reflejo del progreso en el entendimiento de su fisiopatología y la interacción entre agente y huésped. Sin embargo, más allá de enfocarse en un microorganismo y sus mecanismos de patogenicidad, la tendencia actual gira en torno a la investigación de la respuesta que se desencadena en el huésped, frente a la invasión por un patógeno. Los mecanismos de reconocimiento intercelular del huésped y la

formulación de la "hipótesis del daño" han contribuido a esto en gran medida y son los ejes centrales en el estudio de la patogenia, hasta el día de hoy.<sup>8</sup>

La "teoría del peligro" propone que durante la sepsis el sistema inmune innato reconoce patrones moleculares de origen microbiano y productos celulares del huésped, como "marcadores de peligro" (alarminas), que indican invasión microbiana o lesión tisular. Sin embargo diversas publicaciones en las últimas décadas revelan que la progresión de la sepsis es más compleja que sólo inflamación o el reconocimiento de patrones microbianos; esta entidad también propicia cambios a nivel endotelial, de la microcirculación, en la actividad de componentes del sistema inmunológico y la coagulación.<sup>8,9</sup>

Existen dos fenómenos que caracterizan a la respuesta inmune innata, en la sepsis, el primero es la identificación simultánea de múltiples productos microbianos originados durante la infección, así como "señalizadores endógenos de peligro" como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que son reconocidos por los factores del complemento y receptores de superficie celular específicos encontrados en células epiteliales y/o endoteliales (tipo Toll, tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos, del gen inducible por ácido retinoico, de la lectina de unión a manosa, receptores scavenger, etc). (FIGURA 1)<sup>8</sup>

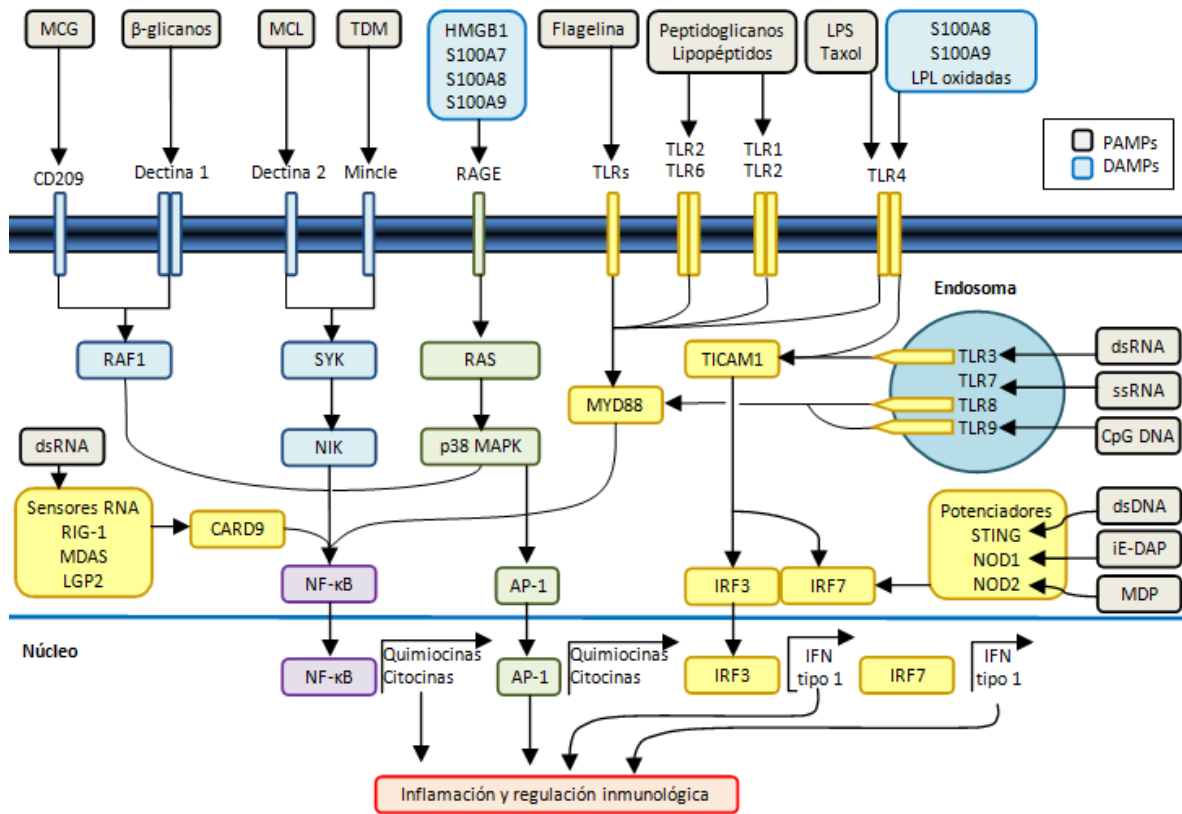


Figura 1. Receptores intracelulares responsables del reconocimiento de alarminas. Tomado de "Hotchkiss SR, Moldawer LL, Opal MS, et al. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 30; 2: 16045".

El segundo evento consiste en la expresión de diversos genes que están involucrados en la inflamación, inmunidad adaptativa y metabolismo celular; en respuesta a la activación de las múltiples vías de señalización. Es decir, la identificación de distintos componentes antimicrobianos al igual que productos de lesión tisular del hospedero, llevan al reclutamiento de mediadores de la inflamación y que producen cambios como la fosforilación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs), quinasas Janus (JAKs), los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) y translocación del factor nuclear κB (NF-κB); ocasionando una expresión y activación exagerada a nivel genómico.<sup>8,10</sup>

Estas particularidades del sistema inmune innato se encargan de generar una respuesta inflamatoria común, cuya intensidad y desarrollo es regulada posteriormente por la naturaleza y el nivel de variación en los PAMPs y DAMPs, al

igual que las vías de señalización intracelular que se activen. Es justo este comportamiento similar (inicial) pero variable (tardío) el que explica la aparición temprana de un mismo tipo de respuesta inflamatoria independientemente de si el agente causal es una bacteria gramnegativa, grampositiva, un virus o un hongo; pero que puede llevar a desenlaces distintos en etapas posteriores de la sepsis. <sup>1,8</sup>

El paso siguiente en la cascada de la patogenia en sepsis, consiste en la activación temprana de genes. Por ejemplo, la activación del promotor del NF- $\kappa$ B produce la expresión de los genes encargados de la síntesis de citocinas inflamatorias: factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-18 e interferones tipo I (IFN). Estas a su vez propician la liberación de otros mediadores de la inflamación como IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , el ligando 2 de quimiocina-CC (CCL2), CCL3, y el ligando 10 de quimiocina-CXC (CXCL10). Sin embargo, al mismo tiempo que ocurren estas reacciones se lleva a cabo la activación del sistema del complemento que produce efectos directos sobre el sistema de coagulación y el endotelio, provocando una expresión incrementada de selectinas y moléculas de adhesión. Esto cobra mayor importancia debido a que la alteración en la expresión de proteínas pro y anticoagulantes (trombomodulina, factor tisular, factor de Von Willebrand, inhibidor 1 del activar del plasminógeno, proteína C activada) favorece la transición de un estado anticoagulante, a uno procoagulante; y también permite que las proteasas proinflamatorias faciliten la internalización de la cadherina vascular endotelial (VE), llevando a la pérdida de las uniones entre las células endoteliales, incrementando así la permeabilidad vascular. <sup>8,10</sup>

La activación de los distintos elementos del complemento genera la producción de péptidos como C3a y C5a, siendo este último el que ha demostrado mayor actividad inflamatoria durante la sepsis a través de distintos mecanismos: (1) Es un potente agente quimiotáctico para neutrófilos, monocitos y macrófagos. (2) desencadena una reacción oxidativa que favorece la formación de especies reactivas de oxígeno y la liberación de complejos enzimáticos en los gránulos de las células inflamatorias, lo que parece tener relación con la generación de daño a

nivel tisular. (3) Estimula la síntesis y liberación de citocinas y quimiocinas, amplificando así la respuesta inflamatoria. Existe evidencia que sugiere que todas estas reacciones contribuyen a los fenómenos de vasodilatación, daño tisular local y falla orgánica múltiple, en el contexto de un proceso inflamatorio agudo como la sepsis. (FIGURA 2).<sup>8</sup>

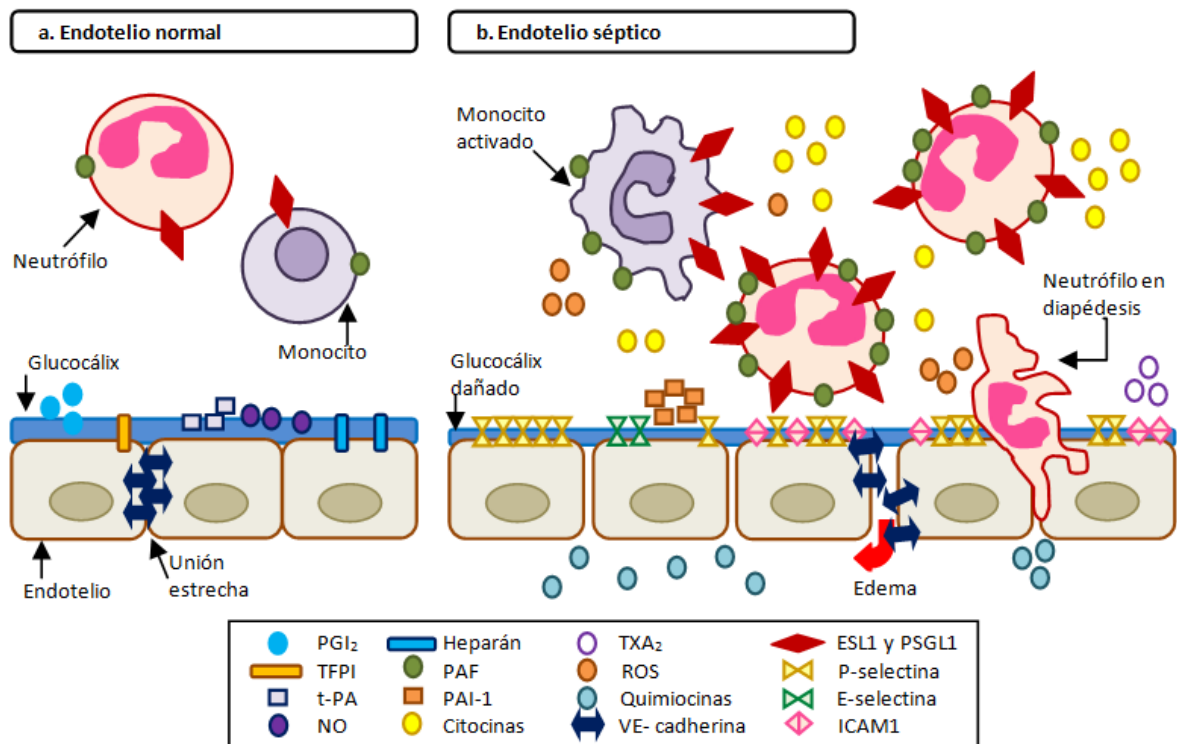


Figura 2. Cambios en el endotelio vascular en sepsis. Tomado de "Hotchkiss SR, Moldawer LL, Opal MS, et al. Sepsis and septic shock. Nat Rev Dis Primers. 2016 Jun 30; 2: 16045."

En su condición de trastorno inflamatorio sistémico y por las reacciones bioquímicas generalizadas, la sepsis es una patología que puede afectar cualquier órgano del cuerpo. Pero los signos y síntomas con los que se presenta son variables pues dependen del involucro individual o conjunto de uno o más órganos y/o sistemas. Son 6 tipos de disfunciones orgánicas las que predominan en este tipo de pacientes: Neurológica (estado mental alterado), pulmonar (hipoxemia), cardiovascular (shock), renal (oliguria y/o aumento progresivo en la concentración sérica de creatinina), hematológica (coagulopatía) y hepática (hipertransaminasemia).<sup>3,8</sup>

En este sentido la afección a nivel cardiovascular resulta particularmente importante pues la mayoría de citocinas tienen la capacidad de generar un efecto tóxico directo sobre el cardiomiocito. El estrés oxidativo y nitrosativo son factores que también contribuyen a los trastornos cardiovasculares e incluso a las alteraciones en otros sistemas, llevando a la alteración distintiva de la sepsis que es la depresión miocárdica; la cual se manifiesta con hipotensión, shock y elevación sostenida en la concentración sérica de troponinas. Esta condición compromete ambos ventrículos, lo que la distingue de la disfunción miocárdica de origen isquémico por aterosclerosis coronaria (no relacionada con sepsis), y puede llegar a afectar el sistema cardiovascular con tal magnitud que reduzca la fracción de eyección del ventrículo derecho y del izquierdo, propiciando la disminución del gasto cardíaco, hipoperfusión tisular e incluso colapso cardiovascular, con la consecuente necesidad de tratamiento con agentes inotrópicos y/o vasopresores para tratar de mantener la suficiencia hemodinámica.<sup>8</sup>

### 3.7 Gasto cardíaco.

El gasto cardíaco se define como la cantidad de volumen sanguíneo expulsado por el corazón, en una unidad de tiempo (un minuto). Es un parámetro importante de la función cardíaca y también un indicador útil para evaluar los cambios hemodinámicos, por lo que su monitorización es necesaria en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos. La estimación precisa del gasto cardíaco es conveniente para planear un régimen de tratamiento y para valorar la respuesta al mismo.<sup>11</sup>

Por esto, en los últimos años se han realizado esfuerzos para desarrollar un método confiable, seguro, preciso y mínimamente invasivo, con el cual determinar y monitorizar el gasto cardíaco. Durante más de dos décadas el cateterismo de la arteria pulmonar mediante los principios de Swan y Ganz, se convirtió en el método de elección para ello, aunque el riesgo de arritmias, infecciones, lesión vascular y la falta de disponibilidad del recurso, siempre han sido obstáculos para su empleo cotidiano; por ello el creciente interés en el desarrollo de técnicas no invasivas que representen una alternativa de monitoreo hemodinámico.<sup>11</sup>



### 3.8 Método de Fick.

En 1887 Fick describió la primera estrategia para calcular el gasto cardíaco, basándose en el contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>), el contenido de oxígeno en la sangre venosa mixta (CvO<sub>2</sub>) y el consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) según la siguiente fórmula:  $GC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$ . Este principio asume que puede medirse el flujo de un líquido que transita dentro de un conducto, siempre y cuando se conozcan la velocidad a la que se propaga el “indicador”, antes y después del sitio donde se infunde. En la práctica clínica cotidiana para utilizar este método, se emplea el O<sub>2</sub> como “indicador” e indirectamente puede cuantificarse la velocidad con la que ingresa al torrente sanguíneo, midiendo el consumo de oxígeno y las diferencias arterio-venosas del mismo, y aunque hoy en día han surgido herramientas más modernas, todavía se considera uno de los métodos de elección para la estimación del gasto cardíaco, con accesibilidad relativamente buena.<sup>12,13</sup>

### 3.9 Delta de CO<sub>2</sub>.

En la sepsis existen anomalías microvasculares que propician una disminución en el aporte y/o mala utilización del oxígeno disponible a nivel tisular, lo cual representa el eje central de la disfunción que ocurre en múltiples órganos. Por esto es primordial la identificación temprana de estos sucesos, en individuos con sepsis, lo que ha llevado a proponer la medición de algunas variables fisiológicas que evalúan el estado de perfusión tisular, como parte del manejo inicial en estos pacientes. En sus primeras versiones, The Surviving Sepsis Campaign, recomendó la determinación de la saturación venosa mixta/saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>) y el lactato, para tales fines; y estableció metas predeterminadas de estas variables para lograr una reanimación inicial adecuada.<sup>14</sup>

No obstante, cada una de las variables mencionadas tiene limitaciones bien conocidas y el empleo de una sola de ellas no es la forma más adecuada de evaluar la perfusión tisular. Por esto sigue siendo necesaria la búsqueda de otros parámetros que valoren la perfusión tisular de manera más certera, para guiar el tratamiento en pacientes con sepsis. Uno de estos elementos es la diferencia venoarterial de la presión de CO<sub>2</sub> (delta de pCO<sub>2</sub> o  $\Delta pCO_2$ ), la cual surge a partir de la disparidad entre el contenido venoso mixto (CvCO<sub>2</sub>) y el contenido arterial (CaCO<sub>2</sub>) de CO<sub>2</sub>, representando el balance entre su producción por parte de los tejidos y su eliminación por vía pulmonar. En condiciones fisiológicas, el contenido de CO<sub>2</sub> venoso es mayor que el arterial, resultado de la producción de CO<sub>2</sub> a nivel periférico, acoplada al consumo de oxígeno y el metabolismo en general; pudiendo además ser estimada a un lado de la cama del paciente.<sup>15, 16</sup>

De acuerdo con la ecuación de Fick, la diferencia entre pCO<sub>2</sub> venosa y arterial, está inversamente relacionada con el flujo de CO<sub>2</sub>, siempre que la producción del mismo se conserve constante, estableciéndose entonces que el valor normal de delta de pCO<sub>2</sub> es igual o menor a 6 mmHg. Cuando la SvcO<sub>2</sub> es anormal, el aumento de pCO<sub>2</sub> refleja principalmente la disminución del gasto cardíaco. Mientras que cuando la SvcO<sub>2</sub> es normal, un aumento sostenido en la pCO<sub>2</sub> traduce disfunción microcirculatoria.<sup>9,17</sup>

En publicaciones recientes se ha propuesto al delta de pCO<sub>2</sub> como un parámetro que puede indicar alteraciones de la perfusión tisular en diversos contextos clínicos, incluyendo sepsis. Pese a esto, se requieren de más ensayos clínicos aleatorizados para esclarecer la utilidad del delta de pCO<sub>2</sub> como medida de valor pronóstico o terapéutico, en pacientes con sepsis o choque séptico.<sup>14, 18</sup>



#### IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por anormalidades fisiológicas, patológicas y bioquímicas, como resultado de la respuesta anómala del huésped frente a un proceso infeccioso. Se considera un problema de salud pública y una de las principales causas de mortalidad y enfermedad en pacientes críticamente enfermos a nivel mundial, siendo además responsable de importantes secuelas físicas, psicológicas y cognitivas que comprometen la calidad de vida de quienes lo padecen.

Desde las últimas décadas hay un incremento acelerado en su incidencia y elevados costos en materia de salud por su atención, por lo que actualmente existe un creciente interés en el entendimiento de la enfermedad, su reconocimiento temprano y el desarrollo de herramientas que permitan guiar las medidas terapéuticas, así como predecir el comportamiento clínico y el pronóstico en estos pacientes.

La manifestación hemodinámica más grave de la sepsis es el choque hiperdinámico, caracterizado por un incremento del gasto cardiaco y pérdida de las resistencias vasculares periféricas, pero desde etapas tempranas de la sepsis existen cambios en la homeostasis cardiovascular como la deficiente distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación y el incremento de los cortocircuitos arteriovenosos que propician daño y depresión miocárdica, mucho antes de llegar al shock.

La diferencia entre el contenido arterial y venoso de CO<sub>2</sub> (delta de pCO<sub>2</sub> o  $\Delta pCO_2$ ) representa el balance que existe entre la producción por los tejidos y su eliminación a nivel pulmonar. Se considera una herramienta diagnóstica importante que ha sido propuesta por algunos autores como indicador de alteración en la perfusión tisular en múltiples situaciones clínicas.

Cuschieri y Rivers en el 2005 realizaron un trabajo en el que determinaron que el delta de CO<sub>2</sub> obtenido de catéter central, guarda una relación inversamente proporcional con el gasto cardíaco. Nevieri et al en 2002 demostraron que el delta

de CO<sub>2</sub> incrementa en presencia de hipoxia isquémica. Por su parte Hernández Luna demostró en 2011 que un valor de delta de CO<sub>2</sub> mayor a 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular y que en aquellos pacientes que no muestran mejoría de esa cifra, posterior a la reanimación, se relaciona con mal pronóstico.

#### 4.1 Origen.

Decidí realizar el presente trabajo de investigación por la elevada cantidad de pacientes que ingresan con sepsis al Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, y la importancia que tendría contar con una herramienta que funcione como predictor de muerte temprana en estos individuos.

#### 4.2 Prevalencia o incidencia.

En México cada año se presentan alrededor de 40,957 casos de sepsis, lo que corresponde aproximadamente a 40 casos por cada 100,000 habitantes. Con una mortalidad estimada del 30% y altos costos de atención médica, lo que demuestra el impacto sanitario, económico y social que genera este padecimiento actualmente en nuestro país.

#### 4.3 Trascendencia

Conocer la relación que guarda el delta de CO<sub>2</sub> con la mortalidad de los pacientes con sepsis permitirá establecer de manera temprana un pronóstico a corto plazo y optimizar el tratamiento de estos individuos. Darle continuidad a este estudio permitirá observar modificaciones en los principales factores de morbilidad y mortalidad de estos pacientes, a través del tiempo.

#### 4.4 Vulnerabilidad.

Identificar de manera temprana a los pacientes con mayor riesgo de muerte permitirá establecer un tratamiento inmediato o reconocer a los individuos que pudieran beneficiarse de una estrategia terapéutica distinta, buscando mejorar su pronóstico.

Entendemos la relación estrecha que existe entre el delta de CO<sub>2</sub> y el pronóstico de los pacientes con sepsis, por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Es el delta de CO<sub>2</sub> un predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis y choque séptico del servicio de medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM?



## **V. JUSTIFICACIÓN.**

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y propician la muerte de uno de cada cuatro casos, aproximadamente. En el Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM se reciben aproximadamente 168 casos de pacientes con sepsis y/o choque séptico por año, con una mortalidad del 44% registrada para el año 2018, siendo la tercera causa de muerte en nuestra unidad médica.

Pese a los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas y la comprensión de los procesos inmunológicos que intervienen en la sepsis, la naturaleza de su origen, la forma de progresión y su resolución; hasta el momento nuestra capacidad para intervenir y modificar el curso de este síndrome, solamente ha sido parcialmente exitosa.

Si bien la mortalidad hospitalaria por sepsis ha disminuido en el transcurso de la última década, esta aparente mejora se atribuye principalmente al reconocimiento oportuno de la enfermedad y al inicio temprano del régimen terapéutico más adecuado para cada caso. Por ello es necesario contar con herramientas diagnósticas de fácil acceso que permitan identificar pacientes con un pronóstico menos favorable y que pudieran beneficiarse de distintas estrategias terapéuticas.

El delta de CO<sub>2</sub> es un auxiliar diagnóstico que ha sido propuesto por algunos autores como indicador directo de hipoperfusión tisular en diferentes escenarios clínicos. En algunos estudios incluso se ha reconocido como un factor que pudiera relacionarse directamente con mortalidad, por lo que su obtención temprana en pacientes con sepsis puede tener utilidad para saber si tienen un pronóstico malo a corto plazo, y con base en ello optimizar los recursos terapéuticos en estos individuos.



### 5.1 Grado en que el trabajo propuesto resuelve el problema:

Si el delta de CO<sub>2</sub> es un predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis, sería una herramienta valiosa que ayude a reconocer pacientes que cursan con una condición más grave y por tanto requieren optimización del tratamiento de manera inmediata.

### 5.2 Beneficios:

Identificar a los pacientes con peor pronóstico que cursan con sepsis. Mejorar los tiempos de inicio de tratamiento y con ello la morbimortalidad, costos y días de estancia hospitalaria.

### 5.3 Relevancia:

Establecer si el delta de CO<sub>2</sub> es un predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis y reconocerlo como un nuevo marcador pronóstico para este tipo de sujetos.

## **VI. HIPÓTESIS**

### 6.1 Hipótesis de investigación.

El delta de CO<sub>2</sub> será un predictor de muerte temprana en los pacientes con sepsis y choque séptico del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM.

### 6.2 Hipótesis nula.

El delta de CO<sub>2</sub> NO será un predictor de muerte temprana en los pacientes con sepsis y choque séptico del servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMYM.



## **VII. OBJETIVOS**

### 7.1 Objetivo General

- Establecer la relación que existe entre la sepsis, el choque séptico y el delta de CO<sub>2</sub> como predictor de muerte temprana, en pacientes del servicio de medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM.

### 7.2 Objetivos Específicos

- Identificar la cantidad de pacientes con sepsis y delta de CO<sub>2</sub> elevado que fallecen a los 30 días del ingreso hospitalario.
- Conocer los valores de lactato sérico y saturación venosa central de O<sub>2</sub> (SatVO<sub>2</sub>) de los pacientes con sepsis y choque séptico del servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.
- Establecer el sitio de infección más frecuente en pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.
- Reconocer las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con sepsis y choque séptico, hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM
- Determinar el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.
- Establecer el porcentaje de pacientes con sepsis que desarrollan choque séptico durante la hospitalización en el servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.



## VIII. MATERIAL Y MÉTODO

### 8.1 Diseño del estudio.

Estudio de tipo observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, en pacientes con sepsis y choque séptico hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del hospital regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

### 8.2 Operacionalización de Variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA	CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES
<b>Edad</b>	Cuantitativa Discreta	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento.	Años Cumplidos	Tiempo en años	18, 19, 20, etc.
<b>Sexo</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Concepto que distingue biológicamente a un hombre y una mujer.	Fenotipo	Hombre Mujer	Hombre= 1 Mujer= 2
<b>Sepsis</b>	Cuantitativa discreta	Sepsis: Condición potencialmente mortal que cursa con disfunción orgánica (evidenciado por SOFA>2), como resultado de una respuesta disregulada del huésped ante un proceso infeccioso.	SOFA	<2: Sin sepsis >2: Con sepsis	Sin sepsis = 0 Con sepsis = 1
<b>Choque séptico</b>	Cualitativa nominal	Subtipo de sepsis que se acompaña de datos de hipoperfusión: Hipotensión persistente pese a la reanimación con soluciones parenterales (calculadas a 30ml/kg, en las primeras 3 horas), necesidad de vasopresor para mantener una PAM >65 mmHg, y lactato sérico >2 mmol/L.	Hipoperfusión clínica y lactato >2mmol/L	Sin hipoperfusión = Ausente Con hipoperfusión = Presente	Ausente:= 0 Presente= 1
<b>Muerte</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Ausencia total de signos vitales (pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial, respuesta pupilar), junto con asistolia documentada por electrocardiograma.	Ausencia total de signos vitales	Con signos Sin signos	Vivo = 1 Muerto= 2
<b>Delta de CO2</b>	Cualitativa nominal	Diferencia entre el contenido venoso mixto (CvCO2) y el contenido arterial (CaCO2) de CO2. Indicador del balance entre la producción (tisular) y eliminación (pulmonar) de CO2.	mmHg	≤6= normal >6= elevado	Normal = 0 Elevado = 1
<b>Lactato</b>	Cualitativa nominal	Producto de la glicólisis anaerobia cuando la demanda de oxígeno disminuye. Es un indicador de hipoperfusión tisular.	mmol/L	≤2= normal >2= elevado	Normal = 0 Elevado = 1
<b>SatVO2</b>	Cualitativa Ordinal	Saturación venosa central mixta. Refleja el balance entre la demanda y aporte de oxígeno.	mmHg	Normal: 70±5 Baja: <65 Alta: >75	Normal = 0 Baja = 1 Alta = 2
<b>Sitio de infección</b>	Cualitativa Nominal politémica	Tejido en el cual se origina un proceso infeccioso.	Encuesta	Pulmonar Urinario Abdominal Tejidos blandos Articular SNC.	Pulmonar =1 Urinario =2 Abdominal =3 Tej. blandos =4 Articular = 5 SNC = 6
<b>Cultivo microbiológico</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Conjunto de nutrientes y factores de crecimiento que crean las condiciones necesarias para el desarrollo de los microorganismos.	Crecimiento de microorganismo	Negativo Positivo	Sin desarrollo = 0 Con desarrollo = 1
<b>Comorbilidades</b>	Cualitativa Nominal	Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona.	Encuesta	Diabetes Hipertensión EPOC Obesidad	Diabetes = 1 Hipertensión=2 EPOC=3 Obesidad=4
<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>	Cuantitativa Continua	Días transcurridos desde el ingreso a la unidad médica, hasta el momento del alta hospitalaria o defunción.	Días hospitalizado	Tiempo en días	1, 2, 3, etc.

### 8.3 Universo de trabajo y muestra.

Pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.

#### 8.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con sepsis.
- Hospitalizados entre el 01 de Julio de 2019 y el 30 de Junio de 2020.
- Individuos de ambos sexos.
- Mayores de 18 años de edad.
- Gasometría arterial y gasometría venosa central, obtenidas en la primera hora desde que se establece el diagnóstico de sepsis.
- Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación, obtenidos en la primera hora desde que se establece el diagnóstico de sepsis.

#### 8.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que formaban parte de otros protocolos de estudio.
- Enfermedad maligna en fase terminal.
- Embarazo.
- Choques no sépticos (ej. hipovolemico, cardiogénico, etc)
- Pacientes con elevación de SOFA, sin datos de infección.

#### 8.3.3 Criterios de eliminación

- Sujetos que solicitaron su salida del estudio.
- Pacientes que se perdieron en el seguimiento.
- Toda persona que incumplió con lo establecido en el protocolo.
- Pacientes en los que no se pudo demostrar un proceso infeccioso.

#### 8.3.4 Muestra

El tamaño de la muestra se calculó conociendo el número de defunciones por sepsis en el año previo al inicio del estudio (período comprendido del 01 de Enero 2018 al 31 de Diciembre 2018) en los pacientes del Hospital Regional Tlalnepantla. Se obtuvo un tamaño poblacional de 76 sujetos (número de defunciones en el año previo,  $N$ ) y empleando un nivel de confianza del 95% ( $z=1.96$ ) con un margen de error del 5% ( $e$ ), se estableció un tamaño de la muestra de 64 pacientes para alcanzar significancia estadística. A continuación se muestra el normograma empleado<sup>19</sup>:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

#### 8.4 Instrumento de investigación.

La información de cada uno de los sujetos se recolectó en una hoja de registro elaborada en el programa Microsoft Word 2007 para Windows y posteriormente se concentró en una base de datos realizada en el programa IBM SPSS versión 25 para Windows, donde se establecieron las variables a estudiar: Edad, sexo, sepsis, choque séptico, muerte, delta de CO<sub>2</sub>, lactato, SatVcO<sub>2</sub>, sitio de infección, cultivo microbiológico, comorbilidades y tiempo de estancia hospitalaria. (Ver anexo 1)

#### 8.5 Desarrollo del proyecto.

Una vez que el protocolo de investigación se dictaminó como aprobado y hubo existencia de registro electrónico y físico ante el Comité de Ética e Investigación en Salud del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, se procedió a realizar un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia, para seleccionar a los pacientes adultos con sepsis hospitalizados en el servicio de medicina interna



entre el período comprendido del 1° de Julio de 2019 al 30 de Junio de 2020; que cumplieran con los criterios de inclusión pre-establecidos. (Ver anexo 2)

Al momento de la inclusión se explicó ampliamente y en lenguaje claro y entendible al paciente y familiar en qué consistía el estudio. Una vez aclaradas las dudas y obtenido el consentimiento informado de cada paciente, se consultó y registró la información de la historia clínica (edad, sexo, comorbilidades de cada paciente, sitio de origen del proceso infeccioso) y los resultados de estudios de laboratorio en el momento en que se estableció el diagnóstico de sepsis (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación). Se solicitó la toma de 2 muestras de sangre, una arterial periférica y otra venosa central y una vez procesadas en el analizador de gases del hospital, se registraron los niveles de pCO<sub>2</sub> (arterial y venoso), lactato y SatVO<sub>2</sub>; y se procedió a calcular el delta de CO<sub>2</sub> y registrarlo en la base de datos. El investigador principal fue el único que tuvo acceso a la hoja de registro de datos de los pacientes donde se les asignó un número consecutivo para posteriormente hacer el tratamiento de los datos en formato electrónico mediante el programa IBM-SPSS en su versión 25 para Windows. De igual forma se almacenaron bajo llave los formatos de registro físico y el acceso al formato electrónico se protegió con contraseña con el fin de resguardar la información sensible y mantener el anonimato de los sujetos de estudio.

A los pacientes se les dio seguimiento durante la hospitalización realizando una extensa exploración física y vigilando el estado clínico de manera diaria, además de consultar los registros físicos y electrónicos del expediente clínico, así como de los estudios de laboratorio y gabinete que se solicitaron durante su estancia hospitalaria. Se llevaron a cabo estas actividades de manera continua hasta completar 30 días desde el ingreso hospitalario y quedó asentado un registro documental del resultado del cultivo microbiológico, el momento en el que se desarrolló choque séptico, el día en que se decidía el egreso de la unidad médica o cuándo ocurría la defunción. La información correspondiente se asentó en el formato específico para la recolección de datos.

Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica y se realizó el procesamiento estadístico de los mismos con ayuda del programa IBM-SPSS para Windows en su versión 25.0 en español. Posteriormente se elaboró el informe final por escrito con los resultados, incluyendo material documental, gráficos, tablas y esquemas ilustrativos; y por último se redactaron las conclusiones generadas de acuerdo con las implicaciones iniciales y las limitaciones del estudio.

### 8.5.1 Recursos

Humanos	<p>- 1 Investigador principal: M.C. Erick López López (Residente de cuarto año del curso de especialización en Medicina Interna).</p> <p>- 13 Médicos Especialistas:</p> <p>Dr. Andrés Domínguez Borgua (Profesor titular del curso de Medicina Interna y director de protocolo).</p> <p>Dr. Alfredo Valenzuela Plata (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Adán Reyes Ávila (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Enrique Antonio Magallón Díaz (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Juan Miguel Flores Morales (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Jorge García Centeno (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. César Rodrigo Quezada Burgos (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Carlos Eduardo Gallardo Rivera (Médico adscrito de Medicina Interna)</p> <p>Dr. Mario Ernesto Ramos Corchado (Médico adscrito de Medicina Interna) †</p> <p>Dr. Juan Manuel Arellano Estrada (Jefe de servicio Unidad de cuidados</p>

	<p>intensivos adultos).</p> <p>Dr. Raúl Pedraza Grijalva (Médico adscrito Unidad de cuidados intensivos adultos)</p> <p>Dr. Víctor Francisco Izaguirre Gutiérrez (Médico adscrito Unidad de cuidados intensivos adultos)</p> <p>Dr. Oscar Moisés Martínez Olazo (Médico adscrito Unidad de cuidados intensivos adultos)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 29 Residentes del servicio de Medicina Interna</li> <li>- Personal de enfermería (turno matutino, vespertino y nocturno).</li> <li>- Personal de Laboratorio (turno matutino, vespertino y nocturno).</li> </ul>
Físicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio de Medicina Interna (2o piso del HRT ISSEMyM).</li> <li>- Unidad de cuidados intensivos adultos (1er piso del HRT ISSEMyM).</li> <li>- Servicio de bioestadística. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.</li> <li>- Servicio de laboratorio clínico. Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM.</li> <li>- Expedientes clínicos (físico y electrónico).</li> <li>- Papelería para registro de datos.</li> <li>- Computadora portátil para llenado de hoja de cálculo.</li> <li>- Analizador de gases arteriales Stat Profile Prime®.</li> </ul>
Financieros	<p>Sin costo para los pacientes pues las intervenciones forman parte de los servicios de salud que proporciona el Hospital Regional Tlalnepantla.</p>

## 8.6 Límite de tiempo y espacio.

Físico: Hospital Regional Tlalnepantla, ISSEMyM. Ubicado en Av. Paseo del Ferrocarril No. 88, esq. Indeco, Col. Los Reyes Iztacala. Tlalnepantla de Baz, Estado de México. CP. 54090. Teléfono: (55) 26269200, ext. 2516 y 2519.

Tiempo: El estudio se llevó a cabo a partir del 01 de Julio del 2019 y concluyó el 30 de Junio del 2020. Se tomó en cuenta el lapso de tiempo entre la selección de participantes y la obtención de resultados.

## 8.7 Diseño del Análisis.

La información recolectada se analizó con métodos de estadística descriptiva convencionales. Los datos evaluados en escalas nominales u ordinales (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones y se organizaron en tablas de frecuencias, gráficas fragmentarias (de pastel) y gráficas de barras. Por otro lado los datos evaluados en escalas continuas o discretas (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de media aritmética (promedio) y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil cuando fue apropiado según su distribución. La información se resumió en tablas de frecuencias y se representó visualmente con histogramas de frecuencia, tablas, y gráficas.

Se compararon las características basales al ingreso hospitalario y a los 30 días del mismo, las variables cuantitativas con comportamiento normal se analizaron mediante la prueba t de student, para las cuantitativas de comportamiento no normal se utilizó la prueba U de MannWhitney y para las variables cualitativas se empleó la prueba de chi-cuadrada. De igual forma se realizó un análisis de riesgo entre la muerte a 30 días y los valores de Delta de CO<sub>2</sub> y un análisis de varianza y supervivencia con el modelo de Kaplan-Meier para determinar el comportamiento y la relación que existe entre la muerte de los pacientes con sepsis y los valores de delta de CO<sub>2</sub>, y así determinar su capacidad de para predecir la muerte.



## **IX. IMPLICACIONES ÉTICAS.**

En el presente estudio mantiene estricto apego a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: “Recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos Adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983, por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989, por la 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, por la 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Adicionalmente, con la Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la MM, Washington 2002, por la Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008”. Principalmente en los numerales 3, 6, 7, 11, 12, 14, 16, así como en el Apartado C: “PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA”.

Se respetaron los diez puntos que constituyen el Código de Núremberg:

1. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano. Esto significa que la persona implicada debe tener capacidad legal para dar consentimiento; su situación debe ser tal que pueda ser capaz de ejercer una elección libre, sin intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción u otra forma de constreñimiento o coerción; debe tener suficiente conocimiento y comprensión de los elementos implicados que le capaciten para hacer una decisión razonable e ilustrada. Este último elemento requiere que antes de que el sujeto de experimentación acepte una decisión afirmativa, debe conocer la naturaleza, duración y fines del experimento, el método y los medios con los que será realizado; todos los inconvenientes y riesgos que pueden ser esperados razonablemente y los efectos sobre su salud y persona que pueden posiblemente originarse de su participación en el experimento. El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que

inicie, dirija o esté implicado en el experimento. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.

2. El experimento debe ser tal que dé resultados provechosos para el beneficio de la sociedad, no sea obtenible por otros métodos o medios y no debe ser de naturaleza aleatoria o innecesaria.

3. El experimento debe ser proyectado y basado sobre los resultados de experimentación animal y de un conocimiento de la historia natural de la enfermedad o de otro problema bajo estudio, de tal forma que los resultados previos justificarán la realización del experimento.

4. El experimento debe ser realizado de tal forma que se evite todo sufrimiento físico y mental innecesario y todo daño.

5. No debe realizarse ningún experimento cuando exista una razón *a priori* que lleve a creer el que pueda sobrevenir muerte o daño que lleve a una incapacitación, excepto, quizás, en aquellos experimentos en que los médicos experimentales sirven también como sujetos.

6. El grado de riesgo que ha de ser tomado no debe exceder nunca el determinado por la importancia humanitaria del problema que ha de ser resuelto con el experimento.

7. Deben realizarse preparaciones propias y proveerse de facilidades adecuadas para proteger al sujeto de experimentación contra posibilidades, incluso remotas, de daño, incapacitación o muerte.

8. El experimento debe ser realizado únicamente por personas científicamente cualificadas. Debe exigirse a través de todas las etapas del experimento el mayor grado de experiencia (pericia) y cuidado en aquellos que realizan o están implicados en dicho experimento.

9. Durante el curso del experimento el sujeto humano debe estar en libertad de interrumpirlo si ha alcanzado un estado físico o mental en que la continuación del experimento le parezca imposible.

10. Durante el curso del experimento el científico responsable tiene que estar preparado para terminarlo en cualquier fase, si tiene una razón para creer con toda probabilidad, en el ejercicio de la buena fe, que se requiere de él una destreza mayor y un juicio cuidadoso de modo que una continuación del experimento traerá probablemente como resultado daño, discapacidad o muerte del sujeto de experimentación.

De igual manera mantiene observancia del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: "De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos". De acuerdo con los Artículos 14 a 22, se considera una Investigación sin riesgo, en virtud de que sólo se emplearon técnicas y métodos de investigación documental (cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros) y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Durante todo el estudio se mantuvo la confidencialidad de cada participante, de acuerdo a lo establecido en el artículo 16 de este reglamento y la NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico.





## X. RESULTADOS

Se seleccionaron individuos de ambos sexos hospitalizados en el servicio de Medicina interna del Hospital Regional Tlalnepantla, con diagnóstico de sepsis durante el período comprendido del 1° de Julio de 2019 al 30 de Junio de 2020; que cumplieron con los criterios de inclusión. Previo consentimiento informado de los pacientes para su participación en el estudio, se realizó el registro basal de variables entre las que se incluyeron edad, sexo, valores de delta de CO<sub>2</sub>, lactato y SatVO<sub>2</sub>; así como el sitio del cual provenía la infección y las principales comorbilidades de cada individuo. Se les dio seguimiento durante 30 días a cada uno de los pacientes y al día 30 se registraron los casos que desarrollaron choque séptico, el agente patógeno aislado por cultivo microbiológico, el tiempo de estancia hospitalaria y el día en el que ocurrió la defunción, según correspondiera.

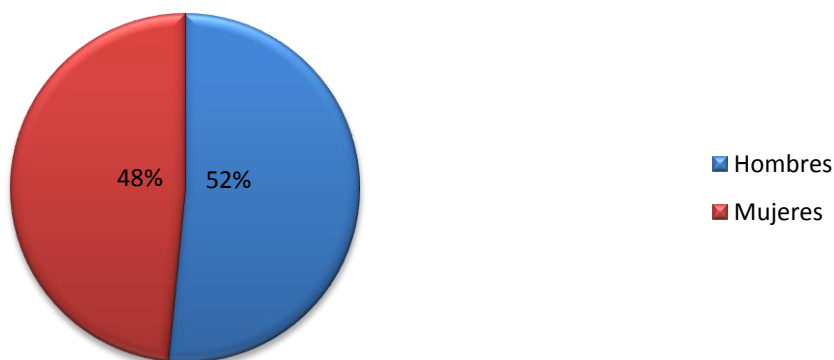
Se reunió un total de 64 sujetos (n=64) que cumplieron con los criterios de elegibilidad, de los cuales 33 eran hombres (52%) y 31 mujeres (48%) (Gráfica 1). La edad media de la muestra fue de 65.14 años ( $\pm 16.57$ ) y la media de APACHE II fue de 19.25 puntos ( $\pm 8.49$ ) con una distribución de comportamiento normal determinado por la prueba de Kolmogorov-Smirnov para ambas variables ( $p=0.71$  y  $p=0.72$ ). El puntaje en la escala de SOFA tuvo un comportamiento no normal por lo que se expresa en términos de mediana y rango intercuartil (RIQ), como se muestra en la Tabla 1. Las enfermedades más frecuentes fueron Diabetes tipo 2 en 47 pacientes (73.43%), Hipertensión arterial en 45 sujetos (70.31%), Enfermedad renal crónica en 11 individuos (17.18%), Enfermedad vascular cerebral e insuficiencia cardíaca crónica en 8 sujetos (12.50%), Dislipidemia y obesidad en 6 pacientes (9.37%) y 4 sujetos con otras entidades nosológicas (6.25%) (Gráfica 2).

**Tabla 1. Características basales de los sujetos de estudio.**

<b>CARACTERÍSTICA</b>	<b>VALOR</b>
Masculino - No./Total (%)	33/64 (52%)
Femenino - No./Total (%)	31/64 (48%)
Edad - Media, años (DE)	65.14 ( $\pm$ 16.57)
APACHE II - Media, puntaje (DE)	19.25 ( $\pm$ 8.49)
SOFA - Mediana, puntaje (RIQ)	7.0 (5.0-10.0)
Delta CO2:	
Normal - No./Total (%)	22/64 (34.4%)
Alto - No./Total (%)	42/64 (65.6%)
Lactato:	
Normal - No./Total (%)	16/64 (25%)
Alto - No./Total (%)	48/64 (75%)
SatVO2:	
Normal - No./Total (%)	17/64 (26.5%)
Alto - No./Total (%)	40/64 (62.5%)
Bajo - No./Total (%)	7/64 (11%)
Diabetes tipo 2 - No./Total (%)	47/64 (73.43%)
Hipertensión arterial- No./Total (%)	45/64 (70.31%)
Enfermedad renal crónica- No./Total (%)	11/64 (17.18%)
Enfermedad vascular cerebral- No./Total (%)	8/64 (12.50%)
Insuficiencia cardíaca - No./Total (%)	8/64 (12.50%)
Obesidad - No./Total (%)	6/64 (9.37%)
Dislipidemia - No./Total (%)	6/64 (9.37%)
Otras - No./Total (%)	4/64 (6.25%)

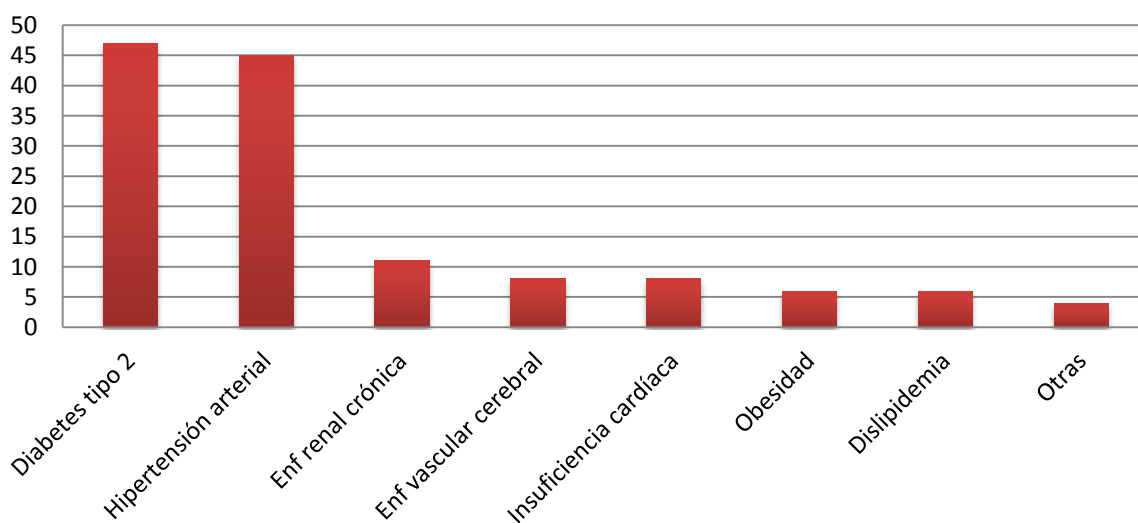
*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Word 2007 para Windows.*

### Gráfica 1. Sexo de los pacientes



Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.

### Gráfica 2. Principales comorbilidades en los pacientes



Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.

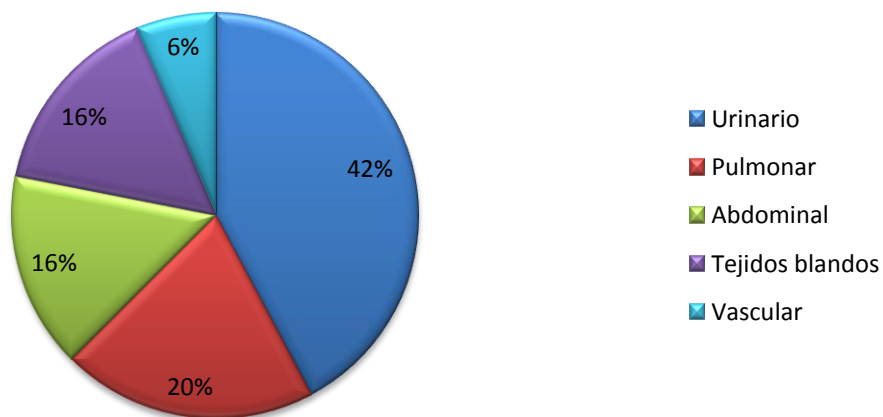
El sitio más frecuente de origen del proceso infeccioso fue a nivel urinario en 27 pacientes (42.20%) seguido del pulmonar en 13 sujetos (20.30%), abdominal en 10 (15.60%), tejidos blandos 10 (15.60%) y vascular en 4 individuos (6.30%).  
Tabla 2, gráfica 3.

**Tabla 2. Sitios de infección más frecuentes**

<b>Origen</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Urinario	27	42.20%
Pulmonar	13	20.30%
Abdominal	10	15.60%
Tejidos blandos	10	15.60%
Vascular	4	6.30%
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100.0%</b>

*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Word 2007 para Windows.*

**Gráfica 3. Sitios de infección en los sujetos de estudio**



*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.*

### 10.1 Segundo análisis después del ingreso hospitalario.

30 días después de haber ingresado a la unidad médica hospitalaria y ser incluidos en el estudio, se consultó nuevamente el expediente clínico de cada uno de los pacientes para obtener información respecto a su evolución, el desarrollo de choque séptico, los resultados obtenidos en el cultivo microbiológico, el tiempo de estancia hospitalaria y el número de casos que culminaron con la defunción del sujeto, así como la relación que este evento tuvo con los valores iniciales de delta de CO<sub>2</sub>.

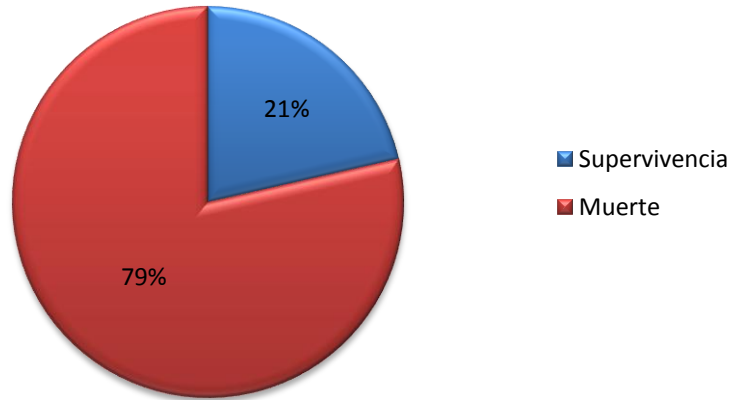
22 de los 64 individuos estudiados (34.4%) se encontraron con determinaciones de delta de pCO<sub>2</sub> dentro de límites de la normalidad ( $\leq 6$  mmHg) sin defunciones documentadas en este grupo. Mientras que en los 42 pacientes restantes (65.6%) se evidenciaron valores elevados de delta de CO<sub>2</sub> ( $>6$  mmHg), donde únicamente 9 sujetos tuvieron un desenlace favorable (21%) y los otros 33 fallecieron (79%), (Tabla 3, Gráfica 4).

**Tabla 3. Relación entre valores de delta de CO<sub>2</sub> y defunción en los primeros 30 días**

			Delta de CO <sub>2</sub> de los sujetos de estudio		Total
			Normal	Alto	
Defunción en los primeros 30 días del diagnóstico	Sí	Recuento	0	33	33
		% dentro de Defunción en los primeros 30 días del diagnóstico	0,0%	100,0%	100,0%
	No	Recuento	22	9	31
		% dentro de Defunción en los primeros 30 días del diagnóstico	71,0%	29,0%	100,0%
Total	Recuento	22	42	64	
	% dentro de Defunción en los primeros 30 días del diagnóstico	34,4%	65,6%	100,0%	

*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.*

**Gráfica 4. Desenlace en pacientes con delta de CO2 elevado (>6 mmHg)**



*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.*

Para determinar la relación entre la muerte a 30 días y las variables cuantitativas con comportamiento normal (Edad, escala de APACHE II) se aplicó la prueba t de student, para las variables cuantitativas de comportamiento no normal (escala de SOFA) se utilizó la prueba U de MannWhitney, y para las variables cualitativas (sexo, delta de CO2, lactato, SatVO2 y comorbilidades) se empleó la prueba de chi-cuadrada. De igual forma se realizó un análisis de riesgo entre la muerte a 30 días y los valores de Delta de CO2, lactato y las características demográficas de los individuos, obteniéndose un producto estadístico significativo para los valores elevados de delta de CO2 ( $p < 0.001$ ) y lactato ( $p = 0.002$ ), así como un riesgo relativo que supera la unidad para los valores altos de Delta de CO2 (Riesgo relativo 3.4, IC [1,98-5,97]) y de lactato (Riesgo relativo 1.56, IC [1,13-2,15]) como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4. Características de los sujetos de estudio y su relación con la muerte a 30 días.**

<b>Variables</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>RR</b>	<b>(IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>					
Masculino	33	(52%)	0.78	(0,48-1,26)	0.313
Femenino	31	(48%)	1.30	(0,77-2,18)	
<b>Delta de CO2</b>					
Normal	22	(24.4%)	-	-	<0.001
Alto	42	(65.6%)	3.4	(1,98-5,97)	
<b>Lactato</b>					
Normal	16	(25%)	0.21	(0,06-0,68)	0.002
Alto	48	(75%)	1.56	(1,13-2,15)	
<b>Comorbilidades</b>					
Diabetes tipo 2	47	(73.4%)	0.98	(0,73-1,31)	0.894
Hipertensión	45	(70.3%)	1.07	(0,77-1,47)	0.663
Enfermedad renal crónica	11	(17.1%)	0,78	(0,26-2,30)	0.656
Enfermedad vascular cerebral	8	(12.5%)	1.56	(0,40-6,00)	0.508
Insuficiencia cardíaca	8	(12.5%)	1.56	(0,40-6,00)	0.508
Obesidad	6	(9.3%)	0.93	(0,20-4,31)	0.936
Dislipidemia	6	(9.3%)	0.93	(0,20-4,31)	0.936
Otras	4	(6.2%)	0.31	(0,03-2,85)	0.272

Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Word 2007 para Windows.

Posteriormente se aplicó un modelo de regresión de Cox para determinar si existía dependencia entre la muerte a 30 días y los niveles de delta de CO2 y lactato, obteniéndose un valor de Chi-cuadrada de 31,152 y valor de  $p < 0.001$  para el modelo. Siendo el delta de CO2 la única variable que contribuye al mismo, con un B 3,80 y un valor  $p = 0.011$  (Tabla 5), comparado con los valores de lactato que no alcanzaron valores estadísticamente significativos ( $p = 0.65$ ).

**Tabla 5. Delta de CO2 en el modelo de regresión de Cox**

	<b>B</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>df</b>	<b>Sig.</b>
Delta de CO2 de los sujetos de estudio	3,808	1,491	6,518	1	,011

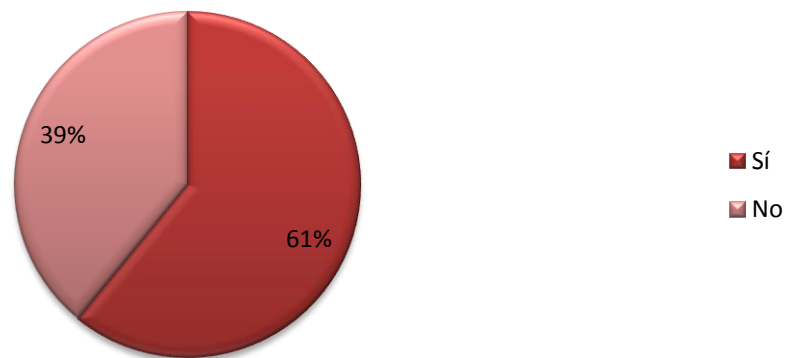
Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS versión 25 Windows.



De los 64 pacientes captados al inicio del estudio, 39 desarrollaron choque séptico durante la hospitalización (61.00%) y 25 únicamente cursaron con sepsis (39.00%) (Gráfica 5). La mediana de estancia hospitalaria fue de 8.50 días ( $p < 0.001$ , rango intercuartil de 5.0 - 17.0) con la máxima estancia registrada de 49 días.

El agente patógeno aislado por cultivo microbiológico con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en 25 pacientes (39.10 %), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* en 11 casos (17.20%), *Enterobacter cloacae* en 9 (14.10%), *Candida albicans* en 8 (12.50%), otros patógenos como *Sphingomonas paucimobilis*, *Raoultella planticola* y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* en 6 sujetos (9.40%), finalmente el cultivo de 5 individuos se reportó "sin desarrollo" (7.80%). (Tabla 6, gráfica 6).

**Gráfica 5. Pacientes que desarrollaron choque séptico.**



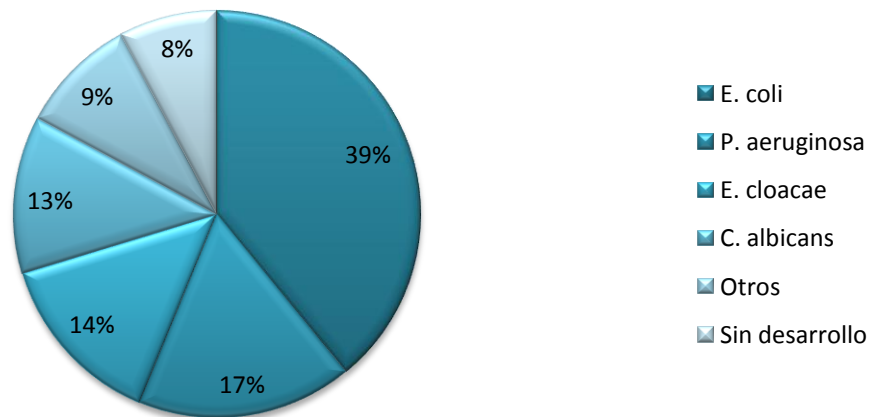
Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.

**Tabla 6. Principales agentes patógenos aislados en cultivo microbiológico**

Agente	Frecuencia	Porcentaje
<i>E. coli</i>	25	39.10%
<i>P. aeruginosa</i>	11	17.20%
<i>E. cloacae</i>	9	14.10%
<i>C. albicans</i>	8	12.50%
Otros	6	9.40%
Sin desarrollo	5	7.80%
Total	64	100.0%

Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Word 2007 para Windows.

**Gráfica 6. Principales agentes patógenos aislados por cultivo**



Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa Microsoft Office Excel 2007 para Windows.

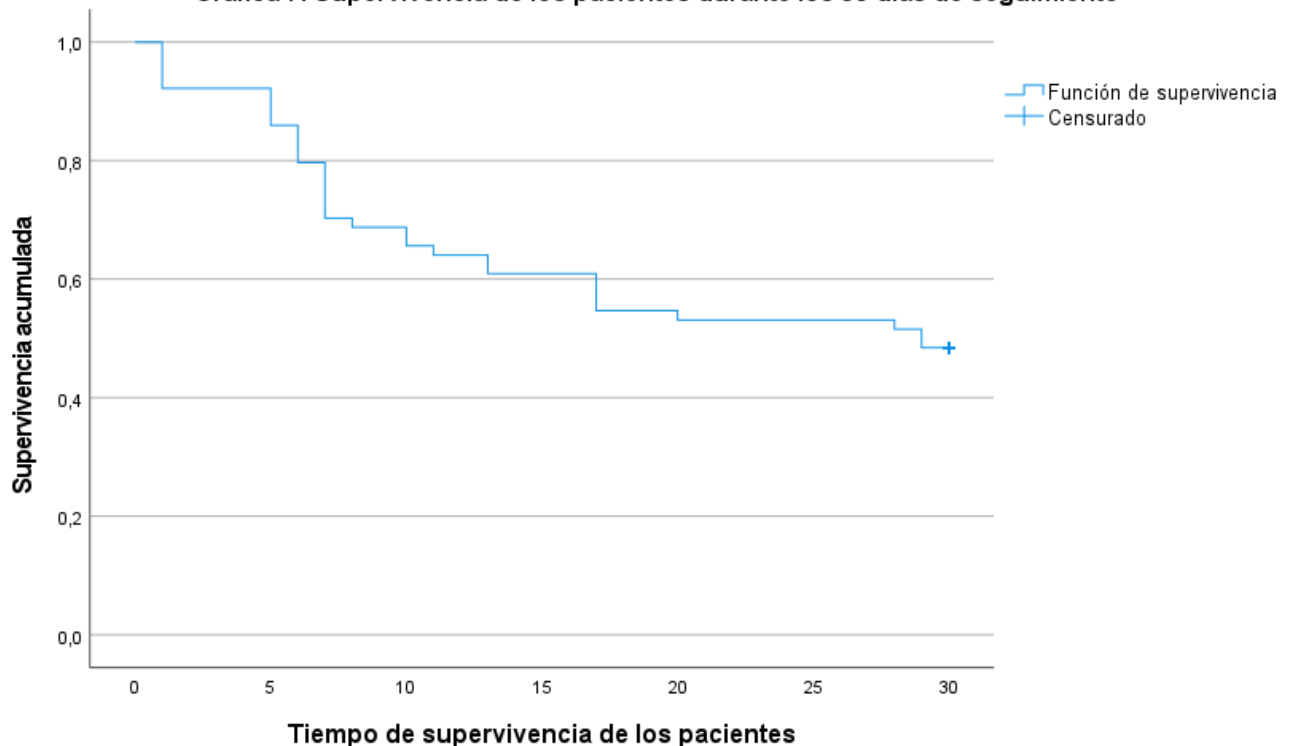
También se realizó un análisis de supervivencia bivariado mediante el modelo de Kaplan-Meier, entre el tiempo de seguimiento a 30 días y el momento que ocurría la defunción en los sujetos del estudio. Se observó que de los 64 pacientes, 33 fallecieron durante el seguimiento (51.56%), la media de supervivencia fue de 19.6 días (IC 95% 16.88 - 22.49) y la mediana de 29 días. Tabla 7, Gráfica 7.

**Tabla 7. Media y mediana para el tiempo de supervivencia**

Estimación	Media		Estimación	Mediana	
	Intervalo de confianza de 95 %			Intervalo de confianza de 95 %	
	Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
19,688	16,884	22,491	29,000	.	.

*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.*

**Gráfica 7. Supervivencia de los pacientes durante los 30 días de seguimiento**



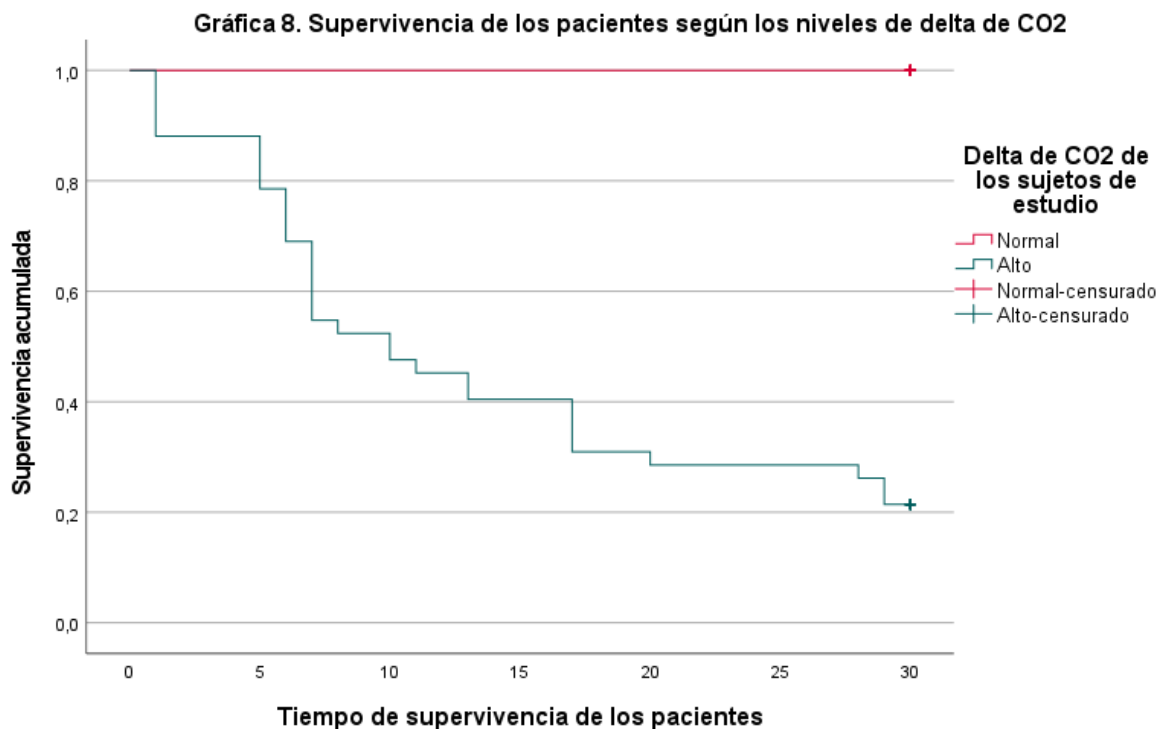
*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.*

Por último en el análisis de factores relacionados se compararon los valores de delta de CO<sub>2</sub>, SatVO<sub>2</sub> y lactato para determinar el impacto que tenían en la supervivencia a 30 días de los pacientes, encontrando que todas las defunciones del estudio se presentaron en aquellos con valores altos de delta de CO<sub>2</sub> (>6 mmHg), con un valor de  $p < 0.001$  para este resultado mediante la prueba de Log Rank, alcanzando significancia estadística (Tabla 8, gráfica 8).

**Tabla 8. Distribución de supervivencia con los niveles de Delta de CO<sub>2</sub>**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	31,646	1	<.001

*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.*



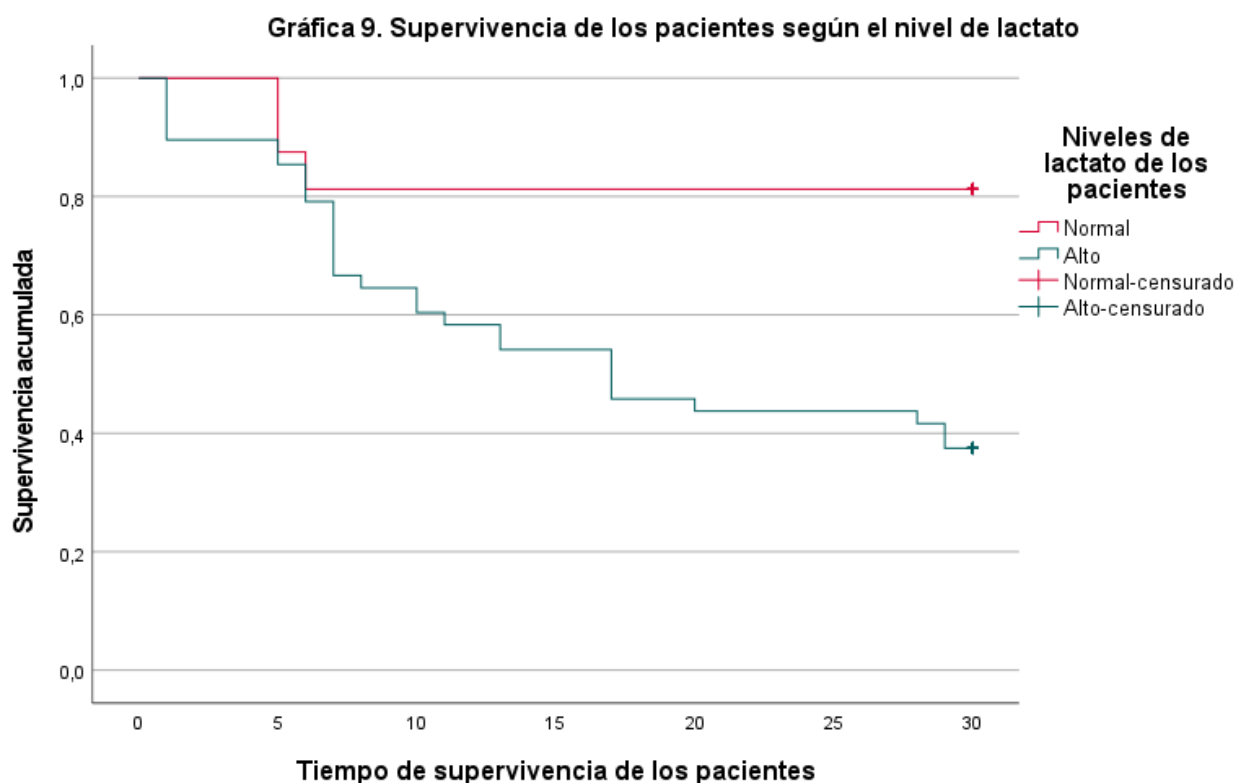
*Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.*

Respecto a los valores de lactato sérico 16 pacientes (25%) presentaron niveles normales (<2mmol/L) con ocurrencia de 3 defunciones (18.75%) en este grupo; mientras 48 sujetos (75%) cursaron con niveles altos (>2mmol/L) y una ocurrencia de 30 defunciones (62.5%). Con una media de supervida de 25.37 días para el grupo con lactato normal (IC 20.65 - 30.09) y una mediana de 17.00 días para el grupo con lactato elevado (IC 8.30 - 25.69). Alcanzando una  $p=0.009$  (Tabla 9, gráfica 9).

**Tabla 9. Medias y medianas de supervivencia según los niveles de lactato**

Niveles de lactato de los pacientes	Estimación	Media		Estimación	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior		Intervalo de confianza de 95 % Límite inferior	Límite superior
Normal	25,375	20,656	30,094	.	.	.
Alto	17,792	14,574	21,009	17,000	8,301	25,699

Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.



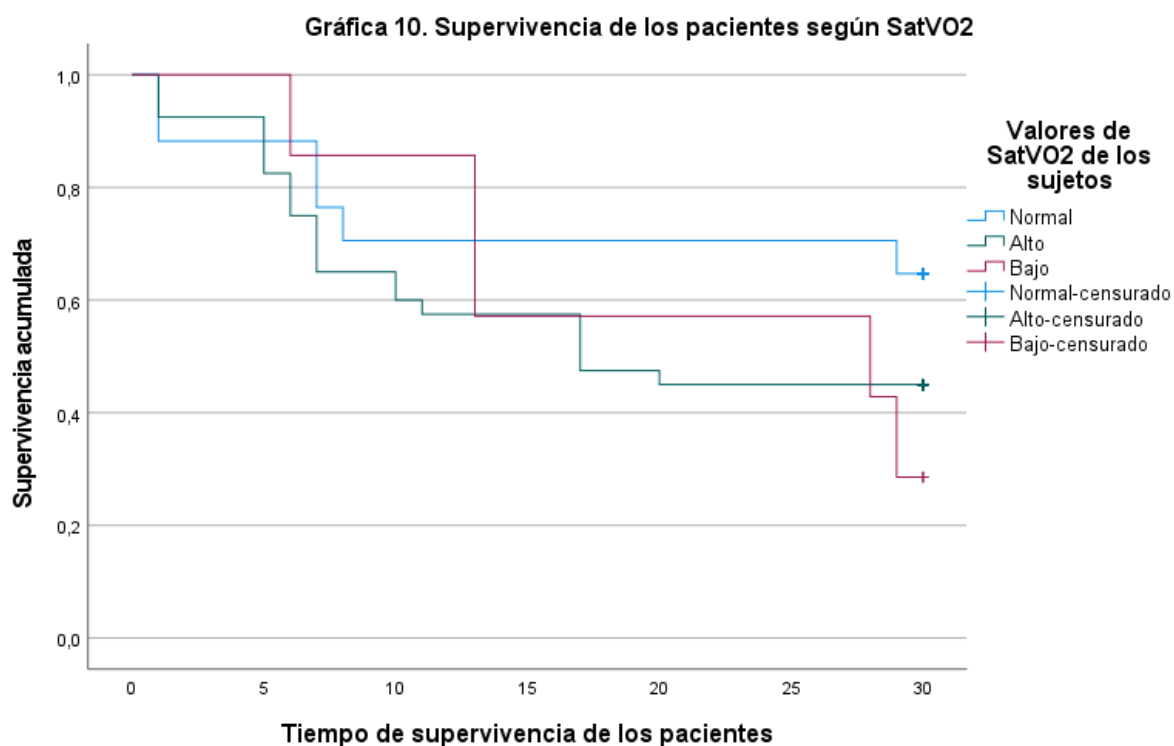
Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.

Finalmente 17 pacientes (26.56%) presentaron niveles normales de SatVO2 (70% +/- 5) y 6 defunciones (35.3%), 7 individuos (10.93%) cursaron con niveles bajos de SatVO2 (<65%) y registraron 5 defunciones (71.42%), y 40 de los sujetos (62.50%) tuvieron niveles altos de SatVO2 (>75%) y presentaron 22 defunciones (55%). Con una media de supervivencia de 22.52 días (IC 17.02 - 28.03) para el grupo con SatVO2 normal, una mediana de 17.00 días (IC 5.85 - 28.14) para el grupo con SatVO2 alta y una mediana de 28.00 días (IC 0.00 - 66.49) para el grupo con SatVO2 baja. Alcanzando una p=0.356 (Tabla 10, gráfica 10).

**Tabla 10. Medias y medianas de supervivencia según los niveles de SatVO2**

Valores de SatVO2 de los sujetos	Estimación	Media		Estimación	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %			Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Normal	22,529	17,029	28,030	.	.	.
Alto	18,200	14,655	21,745	17,000	5,857	28,143
Bajo	21,286	14,272	28,299	28,000	,000	66,494

Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.



Fuente: Elaboración propia con los datos obtenidos. Programa IBM SPSS en su versión 25 para Windows.



## XI. DISCUSIÓN

Los sujetos del presente estudio tuvieron una distribución homogénea de sus características basales, con un porcentaje similar para ambos sexos y una elevada frecuencia de enfermedades crónicas no transmisibles, principalmente aquellas de etiología metabólica y cardiovascular.

La mayoría de los individuos eran adultos mayores y presentaron una media de 65.14 años de edad ( $\pm 16.57$  DE) que al compararse con los valores de delta de CO<sub>2</sub> y lactato al ingreso hospitalario, concuerdan con lo obtenido por otros investigadores como Van Beest, Ocelotl y *cols.* En cuyos estudios se demostró que los valores elevados de Delta de CO<sub>2</sub> ( $>6$ mmHg) en pacientes con 60 años de edad y sepsis, se relacionan con incremento en la mortalidad durante la hospitalización.<sup>20, 21</sup>

Todos los pacientes cursaban con un proceso infeccioso de la magnitud suficiente para provocar sepsis, lo que entre otros factores (clínicos, bioquímicos, gasométricos) otorgaba determinada gravedad al padecimiento. Esto queda respaldado por los puntajes elevados en las escalas pronósticas que se calcularon al momento del ingreso hospitalario (APACHE II, SOFA), que a pesar de haber sido desarrolladas originalmente para pacientes en estado crítico que ingresan a una unidad de cuidados intensivos, realmente reúnen muchos parámetros fisiológicos y bioquímicos que permiten su aplicación en otros individuos de características similares. Por lo tanto proporcionan un panorama objetivo de las alteraciones multiorgánicas que ocurrían de manera simultánea en los sujetos del estudio, traduciéndose en el riesgo que tenían de fallecer a causa de las mismas.

El sitio anatómico afectado con mayor frecuencia fue la vía urinaria y los principales agentes patógenos identificados en los cultivos microbiológicos de estos pacientes fueron bacilos gramnegativos, siendo el más frecuente *Escherichia coli*, lo que concuerda con lo reportado en otras publicaciones en población mexicana para infecciones del tracto urinario.<sup>22</sup>



Más de la mitad de los individuos desarrolló choque séptico (61%) definido por un incremento en la puntuación de la escala SOFA y datos clínicos y bioquímicos de hipoperfusión tisular (hipotensión arterial refractaria a tratamiento con cristaloides parenterales, deterioro neurológico, disminución del gaso urinario, llenado capilar retardado, elevación de lactato, etc) en el contexto de un paciente con sepsis; lo que por sí mismo conlleva una elevada mortalidad, alcanzando más del 50% en algunas publicaciones internacionales.<sup>23</sup>

En el segundo análisis llevado a cabo 30 días después del ingreso hospitalario se registraron 33 defunciones (lo que corresponde al 51.56% de la muestra). Poco más de un tercio de los sujetos (34.4%) presentaron valores de delta de CO<sub>2</sub> dentro del límite de la normalidad ( $\leq 6$  mmHg) al ingreso hospitalario, y ninguno de ellos tuvo un desenlace fatal. Pero el restante (65.6%) tenía valores completamente alterados, muy por encima del límite superior de la normalidad y fue en este grupo donde se registró el total de las 33 defunciones que ocurrieron en el estudio (equivalente al 100%). Con un producto de  $p < 0.001$  que le confiere significancia estadística para muerte en los primeros 30 días de estancia hospitalaria y que concuerda con lo reportado en otras publicaciones para pacientes con sepsis y choque séptico.<sup>20, 21, 24, 25</sup>

Respecto a los niveles de lactato, 48 individuos (75%) presentaron determinaciones a su ingreso por arriba de 2 mmol/L (límite superior de la normalidad)<sup>24</sup> y 30 de ellos fallecieron (90.90%), alcanzando un valor de  $p (0.002)$  estadísticamente significativo para la muerte a 30 días, lo cual se relaciona con lo publicado en la literatura médica en el contexto de hiperlactatemia y estados de hipoperfusión tisular sistémica.<sup>26</sup>

Mediante el análisis de riesgos se documenta que existe asociación entre los niveles altos de delta de CO<sub>2</sub> y de lactato como factores de riesgo para muerte a 30 días en este tipo de pacientes, al obtenerse un riesgo relativo que rebasa la unidad (Riesgo Relativo de 3.4 IC [1,98-5,97] para delta de CO<sub>2</sub> y Riesgo Relativo de 1.5 IC [1,13-2,15] para lactato). Encontrándose además que en este estudio los valores normales de lactato ( $\leq 2$  mmol/L) son un factor protector para la muerte a los 30 días en pacientes con sepsis y choque séptico (Riesgo Relativo de 0.2, IC [0,06-0,68]).

Sin embargo por medio del análisis con regresión de Cox se determinó que la única variable que se relaciona de manera independiente con la muerte a 30 días, son los valores elevados de delta de CO<sub>2</sub>. Obteniéndose además un valor de B positivo lo que sugiere que conforme incrementan los niveles de delta de CO<sub>2</sub> existen más probabilidades de fallecer, comparado con la cuantificación de lactato que no alcanzó significancia estadística con este modelo ( $p=0.65$ ).

En el apartado sobre la relación que guardaba el delta de CO<sub>2</sub>, el lactato sérico y la SatVO<sub>2</sub> con la supervivencia durante el seguimiento a 30 días, se encontró que todos los individuos con valores normales de delta de CO<sub>2</sub> ( $\leq 6$  mmHg) llegaron con vida al final de la investigación, caso contrario al grupo con niveles elevados donde sólo 9 de ellos (21.4%) lo consiguieron ( $p<0.001$ ). Los pacientes con determinaciones normales de lactato mostraron una media de supervivencia mayor que aquellos con cifras de lactato elevadas ( $p=0.009$ ). 40 sujetos (62.5%) presentaron una SatVO<sub>2</sub> incrementada (SatVO<sub>2</sub>  $>75\%$ ) lo que concuerda con un patrón de choque hiperdinámico (distributivo) según el método de Fick y tuvieron la media de supervivencia más baja de las categorías (18.2 días). No obstante el subgrupo que mostró mayor proporción de defunciones fue el de SatVO<sub>2</sub> disminuida (SatVO<sub>2</sub>  $<65\%$ ) con hasta 71.42% de sus integrantes; aunque sin alcanzar ninguno de estos datos significancia estadística ( $p=0.904$ ).



## **XII. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos en el estudio concuerdan con lo reportado previamente por Van Beest y Van Ingen en un estudio del 2011 en población holandesa y por Hernández, López, Ocelotl y Valle en dos ensayos clínicos del 2011 y 2016 en población mexicana; respecto a la cantidad de pacientes que fallecen por sepsis y cuentan con delta de CO<sub>2</sub> elevado.

Al correlacionar las determinaciones de delta de CO<sub>2</sub> y el momento en que se presenta la defunción (durante los primeros 30 días desde que se establece el diagnóstico de sepsis), se observó que la mayoría de los pacientes con delta de CO<sub>2</sub> elevado fallecían durante la estancia hospitalaria, siendo un resultado que alcanzó significancia estadística. Con base en estos hallazgos y lo encontrado en la literatura médica publicada hasta el momento, se concluye que el delta de CO<sub>2</sub> es un predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis y choque séptico y por lo tanto puede representar una herramienta fundamental para justificar la priorización de estrategias terapéuticas en este tipo de pacientes.

Dentro de las limitantes del estudio reconocemos que durante el muestreo no se excluyeron a aquellos individuos con alguna condición patológica que por sí misma se acompañara de elevación y alteación de algunos parámetros bioquímicos (hiperlactatemia en enfermedad renal crónica, por ejemplo), sin embargo ninguno de estos estados mórbidos tuvo una presentación aguda o fue producto de una descompensación y mucho menos fueron el principal motivo de hospitalización; aún así admitimos que puede representar un sesgo para los valores de determinadas variables de estudio. De igual forma no se tomaron en cuenta las intervenciones terapéuticas que recibió cada uno de los individuos ni se registró el tiempo que transcurrió desde que se estableció el diagnóstico de sepsis hasta el inicio de las mismas; siendo esto uno de los principales factores que pueden modificar el curso clínico de un paciente con sepsis y/o choque séptico.

Pese a que la determinación de lactato fue un valor que alcanzó significancia estadística en los primeros momentos del estudio, debe tomarse en cuenta que la variabilidad de los niveles de lactato fue muy grande por encima de los 2mmol/L, por lo que valdría la pena planear otros ensayos clínicos en los que se operacionalice el lactato de manera categórica ordinal y se formen grupos con distintos valores para determinar con mayor precisión el rango que se relaciona con mayor o menor probabilidad de desenlaces adversos.

También resulta llamativo que los valores normales de lactato se relacionaron con menor riesgo de muerte a 30 días en estos individuos, lo que se relaciona con las directrices clínicas internacionales de tratamiento para sepsis, en las que se recomienda la normalización del lactato como parte de una estrategia de reanimación guiada por metas. Pese a esto el análisis a profundidad de los niveles normales de lactato no formaba parte de los objetivos del estudio y por lo tanto no se pueden generalizar conclusiones sobre sus resultados, únicamente tienen valor como hallazgo u observación.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019; 7: 2050312119835043.
2. Polat G, Anil UR, Cadirci E, Halici Z.. Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *Eurasian J Med* 2017; 49: 53-8.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, etal. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-810.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, etal. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101;1644-1655.
5. Levy MM, Fink PM, Marshall CJ, etal. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* (2003) 29:530–538.
6. Rhodes A, Evans EL, Alhazzani W, etal. Surviving sepsis campaign:International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* (2017) 43:304–377.
7. Martín RJF, Domínguez BA, Vázquez FAD. Sepsis. *Med Int Méx* 2014;30:159-175.
8. Hotchkiss SR, Moldawer LL, Opal MS, etal. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 30; 2: 16045.

9. De Backer D. Detailing the cardiovascular profile in shock patients. *Critical Care* 2017, 21(Suppl 3):311.
10. Neugebauer S, Giamarellos BEJ, Pelekanou A, et al. Metabolite Profiles in Sepsis: Developing Prognostic Tools Based on the Type of Infection. *Crit Care Med*. 2016 Sep;44(9):1649-62.
11. Li T, Cai H, Pan H, Pu Q. Cardiac output measurement using a modified carbon dioxide Fick method: comparison analysis with pulmonary artery catheter method and pulse induced contour cardiac output method. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):3530-3537.
12. Cortés TA, Graciela GRL, Pérez PR, Torre BL. Gasometría arterial ambulatoria. Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax* 2017; 76(1):44-50.
13. García X, Mateu L, Maynar J, et al. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Med Intensiva*. 2011;35(9):552-561.
14. Fernández DJJ, Rodríguez MJC, J.J. Sprockel DJJ. La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática. *Med int* 2017;41(7):401-410.
15. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. How can CO<sub>2</sub>-derived indices guide resuscitation in critically ill patients?. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 11):S1528-S1537.
16. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016 February 4; 5(1): 47-56.

17. Román VG, Muñoz RMC, Márquez GH, Zárate CP. Valoración hemodinámica durante la guardia. *El Residente*. 2015; 10 (2): 69-76.
18. Pérez BMDP, Mendoza TRDC, Álvarez CJADJ, Orozco RSM. Delta de CO<sub>2</sub> arterio-venoso como marcador pronóstico de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía neurológica. *Anestesia en México* 2019; 31(2)15-25.
19. García GJA, Reding BA, López AJC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2013;2(8):217-224.
20. Ocelotl PR, Valle RJ, De Jesús BD, et al. Delta de CO<sub>2</sub> como factor de riesgo de muerte en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2016;30(1):30-42.
21. 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:R219.
22. Calderón JE, Casanova RG, et al. Diagnosis and treatment of urinary tract infections: a multidisciplinary approach for uncomplicated cases. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(1):3-10.
23. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Jan 2020;87(1): 53-64
24. Hernández LA, López PHR, Etulain GJE, Olvera GC, Aguirre SJ, Franco GJ. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25(2):66-70.



25. Zante B, Reichenspurner H, Kubik M, Schefold JC, Kluge S. Increased admission central venous-arterial CO<sub>2</sub> difference predicts ICU-mortality in adult cardiac surgery patients. *Heart & Lung* 48 (2019);421-427.
  
26. Bou CR, El KC, *etal.* Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* (2017) 25:69

#### XIV. ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	6° semestre 2019 - 2020						7° semestre 2020						8° semestre 2020			
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Elaboración protocolo																
Investigación bibliográfica																
Presentación de protocolo																
1ª Revisión de protocolo																
Recolección de información																
2ª Revisión de protocolo																
Obtención de resultados																
Análisis estadístico																
Elaboración de conclusiones.																
Revisión final del trabajo																
Redacción del informe final																
Presentación de la investigación																



## XV. ANEXO 2. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
<b>Ficha de identificación</b>					
Identificador (nombre, clave, ID): _____				Fecha: _____	
Edad: _____	Sexo: _____	Cama: _____			
Fecha de ingreso: _____		Servicio: _____			
<b>Variables fisiológicas</b>					
Temperatura: _____		Frec. respiratoria: _____		TAM: _____	
Frec. cardíaca: _____		T. arterial: _____		Glasgow (OVM): _____	
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
FiO2: _____	Lactato: _____	BE: _____	BUN: _____	K: _____	
pH: _____	SatVO2: _____	Leucocitos: _____	Urea: _____	BT: _____	
PaO2: _____	PaO2/FiO2: _____	HTO: _____	Cr: _____	SOFA: _____	
ΔCO2: _____	HCO3: _____	Plaquetas: _____	Na: _____	APACHE-II: _____	
<b>Sitio de infección</b>					
Pulmonar	Urinario	Abdominal	Tej. blandos	Vascular	Otro: _____
<b>Comorbilidades:</b>					
<b>Evolución y desenlace (30 días)</b>					
Resultado de cultivo microbiológico: _____					
¿Desarrollo de choque séptico?			Sí	No	
¿Defunción?			Sí	No	
Tiempo de estancia hospitalaria					
Observaciones:					



## **XVI. ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS HOSPITAL REGIONAL TLANEPANTLA**

#### **TEXTO INFORMATIVO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Nombre del investigador principal y centro de investigación:** M.C. Erick López López. Hospital Regional Tlanepantla, ISSEMYM.

**Domicilio:** Av. Paseo del Ferrocarril No. 88, Los Reyes Ixtacala, esq. Av. Indeco, CP 54090, Col. Los Reyes Ixtacala, Tlanepantla de Baz; Estado de México.

Estimado paciente:

Este documento propone su participación en un estudio de investigación. Antes de decidir participar usted debe entender por qué se está realizando el estudio, en qué consiste, cuáles son los riesgos y beneficios asociados. En las siguientes líneas se le informará sobre cómo se utilizará su expediente médico y quién podrá tener acceso a él. Una vez haya leído el documento y se le hayan aclarado todas sus dudas, se le pedirá que lo firme si decide participar en el estudio.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki y en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (Título segundo. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. CAPÍTULO I. Disposiciones comunes. Artículo 13 y 14. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respecto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o menor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados en el artículo 21).

#### **1. ¿Qué estudio se va a realizar?**

El nombre del estudio al que se le está invitando a participar es: Delta de CO<sub>2</sub> como predictor de muerte temprana en pacientes con sepsis y choque séptico, del servicio de medicina interna del Hospital Regional Tlanepantla ISSEMYM".

Justificación y objetivos de este estudio.

La sepsis y el choque séptico son problemas de salud que afectan a millones de personas en todo el mundo cada año y propician la muerte de uno de cada cuatro casos, aproximadamente. Pese a los avances científicos y tecnológicos, y la comprensión de los procesos inmunológicos que intervienen en la sepsis, nuestra capacidad para intervenir y modificar el curso de este síndrome solamente ha sido parcialmente exitosa. El delta de CO<sub>2</sub> es un auxiliar diagnóstico que se ha reconocido como un factor que pudiera relacionarse con mortalidad, por lo que su obtención temprana en pacientes con sepsis puede ser útil para saber si tienen un pronóstico malo a corto plazo, y con base en ello optimizar los recursos terapéuticos.

El objetivo de este estudio es establecer que el delta de CO<sub>2</sub> es un predictor de muerte temprana en sepsis y el choque séptico, en pacientes del servicio de medicina interna y Unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Tlanepantla ISSEMYM.

#### **2. ¿Cómo podrá ser elegido para participar en este estudio?**

Antes de poder ser incluido en la investigación, el investigador principal o los investigadores secundarios le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Se le explicará a usted en qué consiste el estudio y si usted desea participar en el mismo deberá firmar el documento llamado "consentimiento informado".
2. Con su consentimiento se tomará una muestra de sangre arterial y otra de sangre venosa para el cálculo del delta de CO<sub>2</sub>.
3. Hecho lo anterior se recabará información de su historial médico y se registrarán los resultados de los estudios que se le hayan realizado, en una base de datos electrónica.
4. Se le asignará un número identificador y se omitirán sus datos personales, los cuales serán tratados de manera confidencial y únicamente tendrá acceso a ellos el investigador principal.
5. En este estudio pueden participar hombres y mujeres mayores de 18 años de edad.
6. Puede participar si tiene enfermedades crónicas no transmisibles.
7. Usted no podrá participar si está embarazada, si forma parte de otros protocolos de estudio o si tiene una enfermedad neoplásica maligna en fase terminal.

### **3. ¿En qué consiste el estudio?**

A los pacientes que participarán en este estudio se les realizarán los siguientes procedimientos generales:

- Los individuos que cumplan con los criterios de inclusión en el estudio serán ingresados al mismo y se les solicitarán dos muestras de sangre (una arterial y otra venosa) para calcular el delta de CO<sub>2</sub> y posteriormente se registrarán sus datos en una base de datos electrónica.
- Las personas involucradas en el estudio y que tienen contacto directo con usted tendrán conocimiento de las intervenciones que se le realicen.
- Las dudas que usted tenga podrán ser aclaradas en cualquier momento por cualquier persona participante del equipo y por los investigadores principales.
- Todas las evaluaciones y los estudios de laboratorio programados en este estudio serán sin costo.
- Participarán 64 pacientes en el estudio y se seguirán durante 30 días desde el ingreso hospitalario (día 0).
- Se consultará nuevamente su expediente clínico al día 30 de la hospitalización y se realizará una segunda recolección de datos para conocer el desenlace que tuvo su padecimiento.

### **4. ¿Qué otras medidas de seguridad existen en el seguimiento de mi padecimiento?**

Debe saber que “sepsis” y “choque séptico” son condiciones de salud graves que por sus propias características pueden llevar a una persona a fallecer. Durante el desarrollo del estudio se vigilará su caso cuidadosamente de manera diaria mientras esté hospitalizado y en el momento que usted desarrolle “choque séptico” o su estado de salud se agrave o complique más, se solicitará su ingreso a la unidad de cuidados intensivos adultos para continuar el tratamiento más apropiado.

### **5. ¿Qué es el delta de CO<sub>2</sub>?**

Es una prueba de laboratorio que determina la diferencia entre la concentración venosa de pCO<sub>2</sub> (concentración sanguínea de dióxido de carbono) y la concentración arterial del mismo. Representando el balance entre su producción por parte de los tejidos y su eliminación por vía pulmonar. Para calcularse debe obtenerse una muestra de sangre arterial y otra de sangre venosa, para ser procesada por un analizador de gases sanguíneos en el laboratorio de la unidad médica..

### **6. ¿Qué estudios me van a realizar en sangre y por qué?**

Durante su hospitalización se deberán realizar distintas pruebas complementarias para su correcto diagnóstico y tratamiento, que pueden ser estudios de laboratorio (química sanguínea, biometría hemática, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática) o estudios de imagen (radiografía, tomografía computada) lo cual dependerá de sus condiciones de salud y de los problemas médicos que se identifiquen en la hospitalización. Adicionalmente y para efectos de este estudio se obtendrán dos muestras de sangre (una venosa y otra arterial) para el cálculo de delta de CO<sub>2</sub> y así determinar qué tan alterado se encuentra este parámetro y cómo puede repercutir en el desarrollo de su padecimiento. Una vez realizadas todas las pruebas mencionadas en este consentimiento y si hubiera algún sobrante de sus muestras sanguíneas, serán desechados y no serán empleadas para ningún experimento futuro.

### **7. ¿Existen molestias durante la toma de muestras de sangre?**

Se le tomará una muestra del catéter central y de una vena de la porción anterior del brazo. Al hacerlo puede sentir dolor en el sitio en que la aguja entra a su piel y al terminar de recolectar la muestra y retirar la aguja puede haber ligero sangrado y ardor. Al pasar el tiempo puede aparecer un área con coloración morada en el sitio donde fue tomada la muestra.

### **8. ¿Existen riesgos al participar en este estudio?**

Los riesgos por la obtención de las muestras de laboratorio que se necesitan para el cálculo de delta de CO<sub>2</sub> son las descritas en el apartado anterior y se limitan a las molestias durante la toma de muestras de sangre. Sin embargo, es importante que recuerde que existen riesgos directamente relacionados con la enfermedad que usted padece. En este sentido se sabe que hasta el 50% de los pacientes con sepsis desarrolla choque séptico y por la gravedad de estos padecimientos hasta el 30% y 50% pueden fallecer durante la hospitalización, respectivamente; lo cual es independiente de las intervenciones que plantea este estudio. Por esta razón nuestras evaluaciones serán constantes y pensando en su seguridad le monitorizarán saturación de oxígeno por oximetría de pulso, temperatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial y actividad eléctrica cardíaca por telemetría. Con estas herramientas nuestro equipo de investigadores, sumado a la participación responsable de usted como paciente, podrán detectar a tiempo si hubiere algún empeoramiento de su enfermedad y solicitar su paso a unidad de cuidados intensivos adultos. Por último, al concluir la participación de todos los pacientes incluidos en este estudio se conocerá y se podrá determinar si el delta de CO<sub>2</sub> guarda una relación directa con el riesgo de fallecer en los pacientes con sepsis.

**9. ¿Cuáles son los posibles beneficios al participar en este estudio?**

Durante su participación en el estudio recibirá atención médica en el hospital, los estudios de laboratorio que sean factibles de realizar en el Hospital Regional Tlalnepantla por ser derechohabientes, serán gratuitos.

Su participación en este estudio aportará conocimiento acerca del delta de CO<sub>2</sub> y qué relación guarda con el pronóstico de pacientes con sepsis y choque séptico, que de tener relevancia puede contribuir a mejorar la atención que se le brinda a este tipo de pacientes en su comunidad y país.

**10. ¿Qué sucede si surge alguna duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados a esta investigación?**

Cualquier duda adicional que surja en el futuro será oportunamente aclarada. En caso de dudas favor de comunicarse con el Dr. Erick López López investigador principal del estudio, al teléfono: 26269200 ext. 3306 y 3305, o el Dr. Carlos Alberto Ruiz Cedillo a la ext. 3301 de lunes a viernes de 09:00 a 14:00 hrs; o en cualquier momento al correo electrónico: jueishrt@hotmail.com. Si usted tiene dudas acerca de los derechos del paciente o acerca de las obligaciones del investigador se puede comunicar al Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM, con el Dr. Othon Romero Terán al teléfono 26269200 ext. 2351, 2352 y 2353 y al correo electrónico ceishrt@gmail.com.

**11. ¿Tengo que participar en este estudio? Si participo, ¿Puedo retirarme del estudio en cualquier momento?**

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si por alguna razón usted se negara a participar en él, esto no tendría ninguna repercusión en la atención brindada por el servicio médico del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM. En caso de participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento y dejar el estudio en el momento que lo desee y sin repercusión en seguimiento futuro.

**12. ¿cómo será guardada la información?**

La información que se obtenga será estrictamente confidencial y anónima; será utilizada exclusivamente para fines de investigación. Sólo personal autorizado tiene acceso a su información y se respeta la privacidad del paciente. Esto asegura que personas externas a la investigación no puedan identificar a los pacientes que participan en el estudio y que no puedan ver alguna información de los pacientes ni del estudio. En el caso de que usted desee abandonar el estudio o posterior al vencimiento del período de almacenamiento (5 años), toda la información será eliminada (borrada, triturada y desechada).

**13. ¿Tendré acceso a la información obtenida durante el estudio?**

Los resultados obtenidos durante el estudio se le darán a conocer si usted así lo solicita.

**14. ¿Puedo ser suspendido (eliminado) del estudio?**

Puede ser retirado del estudio si:

1. Si me embarazo durante el estudio.
2. Si me niego a la reevaluación a 30 días en el seguimiento.
3. Si retiro mi consentimiento informado.

El estudio puede ser suspendido en cualquier momento si hubiere algún riesgo de seguridad no contemplado y que sea detectado durante el desarrollo del mismo y en ese caso sería notificado. Es importante que entienda que los gastos médicos, de laboratorio, estancia hospitalaria, gabinete, medicamentos y otros insumos necesarios para el tratamiento de las complicaciones por sepsis, correrán exclusivamente por cuenta del ISSEMyM.

**15. ¿Qué pasa si sufro un daño asociado a las intervenciones durante el estudio?**

En caso de un daño relacionado con el estudio, se le dará el tratamiento médico necesario para asistirlo en la recuperación de su daño, incluyendo cuidados inmediatos y/o tratamientos. No se dará otra compensación financiera a parte del tratamiento médico gratuito por el daño. Recuerde que en este estudio tenemos varias barreras de seguridad como la atención médica hospitalaria diaria, el llenado del diario del paciente, las determinaciones de laboratorio que permitirán la evaluación de la gravedad de su condición por los investigadores para tomar la decisión en el momento oportuno de cuándo continuar con el estudio o modificar su tratamiento. Es importante que recuerde que “sepsis” y “choque séptico” son condiciones de salud graves que independientemente de las intervenciones que contempla este estudio, pueden llevarlo a fallecer.

**16. ¿Quién paga el tratamiento, los estudios de laboratorio y las pruebas que recibo?**

Todos los estudios de laboratorio serán gratuitos y toda atención médica relacionada con el estudio será gratuita y auspiciada por el Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM.

**17. ¿Recibiré un pago por participar en el estudio?**

Usted no recibirá un pago por participar en el estudio.



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

AL FIRMAR A CONTINUACIÓN USTED DECLARA QUE:

1. He leído (paciente o familiar) cuidadosamente (o me ha leído mi representante legal) y he entendido el consentimiento informado.
2. Se me ha brindado información clara y tiempo suficiente para leer el consentimiento informado y aclarado todas mis dudas.
3. Confirmando que mi participación en este estudio es voluntaria.
4. Entiendo que soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento que lo decida.
5. Confirmando que no he sido sometido a ningún tipo de presión para participar en el estudio.
6. Libremente otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.
7. Libremente otorgo mi consentimiento para la obtención de muestras de sangre en los tiempos en los que se me ha indicado en el estudio.
8. Confirmando con mi firma o huella dactilar en este documento, o firma de mi familiar responsable que he autorizado al médico investigador actuar con libertad prescriptiva para poder intervenir y resolver cualquier contingencia o urgencia que eventualmente pueda presentar, derivadas de mi participación en el estudio.
9. Es de mi conocimiento que tendré disponibilidad para atender el seguimiento a los 30 días desde el ingreso hospitalario.
10. Entiendo que es mi responsabilidad seguir las indicaciones del médico investigador.
11. Entiendo que es mi responsabilidad notificar al investigador responsable en caso de cualquier eventualidad clínica.
12. Entiendo que es mi responsabilidad notificar al investigador responsable en caso de que existiera la posibilidad de estar embarazada.
13. Entiendo que la atención médica y el tratamiento indicado durante su estancia hospitalaria durante el estudio, serán de manera gratuita.
14. Entiendo que, si hubiera un empeoramiento clínico, debido al curso natural de la enfermedad. Los gastos médicos, de laboratorio, de hospitalización, gabinete, medicamentos y otros insumos necesarios para el tratamiento de las complicaciones correrán exclusivamente por cuenta del ISSEMyM.
15. Entiendo que, si hubiere deterioro clínico al egreso hospitalario debo acudir al servicio de urgencias correspondiente.
16. Confirmando que he recibido un duplicado original de este documento firmado.

<b>Nombre del paciente:</b>	
Edad:	Fecha y hora:
Dirección (Calle, número, código postal y estado):	
Firma del paciente o familiar responsable:	

<b>Nombre del testigo 1:</b>	
Edad:	Fecha y hora:
Dirección (Calle, número, código postal y estado):	
Firma:	

<b>Nombre del testigo 2:</b>	
Edad:	Fecha y hora:
Dirección (Calle, número, código postal y estado):	
Firma:	

<b>Llenado por el médico exclusivamente</b>	
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento:	
Fecha y hora:	