

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



**“EXCESO DE BASE COMO MARCADOR DE MORTALIDAD AL INGRESO CON  
PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN HOSPITAL REGIONAL  
TLALNEPANTLA ISSEMYM“**

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

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD  
EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
M.C. PABLO NÚÑEZ GONZÁLEZ**

**DIRECTOR DE TESIS  
E. EN MEDICINA INTERNA ANDRÉS DOMÍNGUEZ BORGUA**

**REVISORES:  
E. EN MEDICINA INTERNA ROBERTO SIERRA ASCENCIO  
E. EN MEDICINA INTERNA GERARDO MOSQUEDA MARTÍNEZ  
E. EN MEDICINA INTERNA MARÍA DEL CARMEN GARCÍA ALCALÁ  
DR. EN END. HUGO MENDIETA ZERON**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021**

## 1 Resumen

“EXCESO DE BASE COMO MARCADOR DE MORTALIDAD AL INGRESO CON PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO EN HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA ISSEMYM”

**Introducción:** El choque séptico tiene una mortalidad del 35%. En 1958, Astrup y Siggard-Andersen describieron el exceso de base (BE) como un indicador mejorado de los trastornos metabólicos ácido-base. El exceso de base se utiliza para determinar el componente metabólico de una alteración ácido-base y se describe como la cantidad de ácido requerida para corregir el pH de la sangre a un rango normal. Es uno de los marcadores pronósticos de mortalidad más estudiados en sepsis.

**Objetivo:** Demostrar que el exceso de base menor a  $-4$  mmol/L al ingreso se asocia a mayor mortalidad en pacientes con choque séptico.

**Material y métodos:** observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo. Se incluyeron a pacientes con diagnóstico de choque séptico según el tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico (sepsis-3) ingresados en piso de Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM entre junio de 2019 y junio de 2020.

**Resultados:** Incluimos a un total de ciento treinta y siete pacientes. Las comorbilidades más frecuente fueron la diabetes mellitus tipo 2, 96 (70.1%) y la hipertensión arterial sistémica, 95 (69.3%). Dicotomizamos la muestra según si los pacientes murieron o no. Los pacientes que murieron tenían mayor edad (69 vs 63 años) y proporción de mujeres (72.7%) ( $p < 0.001$ ). La proporción de pacientes con un exceso de base menor a cuatro fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que murieron (100% vs 88.6%) ( $p < 0.05$ ). Los modelos de regresión logística para predecir muerte como variable dependiente contuvo los siguientes predictores: exceso de base, SatVCO<sub>2</sub>, APACHE II, SAPS II y SOFA. Sin embargo, el exceso de base no predijo de forma independiente mortalidad ( $p = 0.141$ )

**Conclusión:** El exceso de base  $< -4$  mmol/L no predijo de manera independiente mortalidad por sepsis, aunque si fue diferente entre el grupo de los pacientes que murieron y los que no. Las escalas de predicción de mortalidad en sepsis APACHE II, SAPS II y SOFA predicen de manera independiente mortalidad en sepsis. Es de suma importancia tomar ciertos marcadores como exceso de base y lactato y calcular de manera temprana las escalas predictivas de mortalidad APACHE II, SAPS II y SOFA en todos los pacientes que ingresen con diagnóstico de sepsis para valorar su riesgo de mortalidad.

**Implicaciones:** La sepsis es un evento que se asocia a alta morbimortalidad. El uso de algunos marcadores como exceso de base, y el cálculo de algunas escalas predictivas de mortalidad como APACHE II, SAPS II y SOFA pudieran servirnos para conocer el pronóstico de nuestro paciente.

**Palabras clave:** sepsis, choque séptico, déficit de base, exceso de base, lactato, hipoperfusión.

## 2 Abstract

"BASE EXCESS AS A MARKER OF MORTALITY ON ADMISSION WITH PATIENTS WITH SEPTIC SHOCK IN THE REGIONAL HOSPITAL TLALNEPANTLA ISSEMYM"

**Introduction:** Septic shock has a mortality of 35%. In 1958, Astrup and Siggard-Andersen described base excess (BE) as an improved indicator of acid-base metabolic disorders. Base excess is used to determine the metabolic component of an acid-base disturbance and is described as the amount of acid required to correct the pH of the blood to a normal range. It is one of the most studied prognostic markers of mortality in sepsis.

**Objective:** To demonstrate that a base excess of less than - 4 mmol / L at admission is associated with higher mortality in patients with septic shock. Material and methods: observational, longitudinal, prospective, descriptive. Patients with a diagnosis of septic shock according to the third International Consensus on Sepsis and Septic Shock (sepsis-3) admitted to the Internal Medicine floor and the Intensive Care Unit of the Tlalnepantla ISSEMyM Regional Hospital between June 2019 and June 2020 were included.

**Results:** We included a total of one hundred and thirty-seven patients. The most frequent comorbidities were type 2 diabetes mellitus, 96 (70.1%) and systemic arterial hypertension, 95 (69.3%). We dichotomize the sample according to whether the patients died or not. The patients who died were older (69 vs 63 years) and a proportion of women (72.7%) ( $p < 0.001$ ). The proportion of patients with a base excess of less than four was significantly higher in the group of patients who died (100% vs 88.6%) ( $p < 0.05$ ). The logistic regression models to predict death as a dependent variable contained the following predictors: base excess, SatVCO<sub>2</sub>, APACHE II, SAPS II and SOFA. However, base excess did not independently predict mortality ( $p = 0.141$ )

**Conclusion:** The base excess  $< -4$  mmol / L did not independently predict mortality from sepsis, although it was different between the group of patients who died and those who did not. The APACHE II, SAPS II, and SOFA Sepsis Mortality Prediction Scales independently predict mortality in sepsis. It is extremely important to take certain markers such as base excess and lactate and to calculate the APACHE II, SAPS II and SOFA predictive mortality scales early in all patients admitted with a diagnosis of sepsis to assess their risk of mortality.

**Implications:** Sepsis is an event that is associated with high morbidity and mortality. The use of some markers as a base excess, and the calculation of some predictive mortality scales such as APACHE II, SAPS II and SOFA could help us to know the prognosis of our patient.

**Key words:** sepsis, septic shock, base deficit, base excess, lactate, hypoperfusion.

### 3 Índice

1	Resumen .....	3
2	Abstract .....	4
4	Marco Teórico.....	7
4.1	Correlación de exceso de base con otros marcadores de reanimación .....	12
4.2	Trampas: ¿Qué hace que el exceso de base sea inexacto? .....	13
4.2.1	Hipercloremia/Disnatremia .....	13
4.2.2	Exceso de base en enfermedad renal.....	13
4.3	Hiperlactatemia y saturación venosa central de oxígeno .....	18
4.4	Hiperlactatemia y pH arterial.....	19
5	Planteamiento del problema.....	24
6	Pregunta de investigación .....	25
7	Justificación .....	26
8	Hipótesis .....	28
8.1	Hipótesis verdadera.....	28
8.2	Hipótesis nula.....	28
9	Objetivos.....	29
9.1	Objetivo principal.....	29
9.2	Objetivos secundarios.....	29
10	Metodología .....	30
10.1	Diseño del estudio.....	30
10.2	Universo del estudio y lugar de desarrollo .....	30
10.3	Criterios de inclusión.....	30
10.4	Criterios de exclusión .....	30
10.5	Criterios de eliminación .....	31
10.6	Variables.....	31
10.6.1	Variables independientes .....	31
10.6.2	Variables dependientes .....	31
10.7	Operacionalización de variables .....	32
10.8	Tamaño de la muestra.....	33
11	Desarrollo de estudio .....	34

12	Análisis estadístico.....	37
13	Consideraciones éticas .....	38
14	Determinación de recursos .....	40
14.1	Humanos: .....	40
14.2	Físicos .....	40
14.3	Financiamiento.....	41
15	Resultados .....	42
16	Discusión.....	50
17	Recomendaciones.....	55
18	Conclusión .....	57
19	Bibliografía.....	58
20	Anexos .....	63

## 4 Marco Teórico

A pesar del amplio conocimiento referente al choque séptico y a la mejora de los tiempos para cumplir de manera temprana los bucles de la campaña *Surviving sepsis*, el choque séptico aún alcanza una mortalidad que puede llegar hasta el 35%. De manera global, 14 millones de pacientes sobrevivirán al choque séptico; sin embargo, muchos de ellos presentarán incapacidad a largo plazo y detrimento de la calidad de vida por la morbilidad. Es importante que sólo el 50% de los pacientes que sufrieron choque séptico tendrán una recuperación *ad integrum*.<sup>1, 2</sup> La terapéutica del choque séptico tiene grandes e importantes connivencias económicas; por ejemplo, en Estados Unidos de América, el primer puesto en gastos por hospitalización es secundario a sepsis. En los Estados Unidos Mexicanos, al choque séptico se le atribuye una mortalidad de alrededor del 30% y su etiología en orden de importancia es: abdominal y pulmonar.<sup>3</sup>

El valor de un día de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos es de aproximadamente 34 200 pesos mexicanos<sup>4</sup>; aunado a esto, hay que tomar en cuenta que la principal causa de choque es la sepsis<sup>5</sup>, es un dato importante a tomar en cuenta. En 1958, Astrup y Siggard-Andersen describieron el exceso de base (BE) como un indicador mejorado de los trastornos metabólicos ácido-base.

Todas las células vivas del cuerpo humano necesitan oxígeno para la respiración celular. El oxígeno es el aceptor de electrones terminal en la porción de fosforilación oxidativa del metabolismo aeróbico. La hemoglobina (Hb) entrega oxígeno a las células a través del

torrente sanguíneo. Cuando el flujo de sangre, y por lo tanto el suministro de oxígeno, es insuficiente para satisfacer la demanda de las células, las células cambian al metabolismo anaeróbico. Los productos del metabolismo anaeróbico incluyen ácido láctico y otros ácidos orgánicos. A medida que se acumulan los ácidos, se produce una acidosis metabólica que resulta en un relativo "exceso de ácido" (o "deficiencia de base") en la sangre.

El sistema de amortiguación del cuerpo mitiga la acumulación de ácidos. El sistema de amortiguación del cuerpo humano comprende bicarbonato, Hb y albúmina. Otras proteínas del cuerpo no tienen un efecto significativo. Hb es el tampón más importante en el líquido extracelular (ECF).<sup>6</sup>

En condiciones estándar (PCO<sub>2</sub> de 40 mmHg a 37°C):

- Exceso de base "positivo"= alcalosis metabólica
  - La cantidad de ácido que debe agregarse para devolver el pH de 1 litro de una muestra de sangre alcalémica a 7.40.
- Exceso de base "negativo"= acidosis metabólica
  - La cantidad de álcali que debe agregarse para devolver el pH de 1 litro de una muestra de sangre ácida a 7.40.

El exceso base estándar, calculado como para sangre con una concentración de hemoglobina de 5 g/dL (5 g/dL refleja la capacidad de amortiguación de la hemoglobina promediada para todo el cuerpo, incluido el líquido extracelular).

El exceso de base se expresa en mEq/L, y normalmente es cero (rango: +2 a -2). Debido a su menor SpO<sub>2</sub>, el BE de la sangre venosa (a menos que se oxigene) es mayor que el de la sangre arterial (2-2.5 mEq/L).<sup>7</sup>

El exceso de base es otra medida utilizada para determinar el componente metabólico de una alteración ácido-base, y se miden todas las bases (incluido el bicarbonato). El exceso de base se describe como la cantidad de ácido (o iones de hidrógeno) requerida para corregir el pH de la sangre a un rango normal. Se calcula utilizando el pH de la sangre y PaCO<sub>2</sub>. El rango normal para el exceso de base es entre -2 y + 2 mmol por litro de sangre. Sin embargo, esto puede aumentar la alcalosis metabólica y puede disminuir la acidosis metabólica (Verma y Roach 2010). BE es un valor calculado, y no debe usarse de forma aislada para determinar alteraciones metabólicas. Sin embargo, se puede usar con HCO<sub>3</sub>, ya que tener un BE alto es lo mismo que tener un HCO<sub>3</sub> alto.<sup>8</sup>

El "exceso de base" es un número calculado que cuantifica la anormalidad metabólica. Hipotéticamente "corrige" el pH a 7.40 al "ajustar" primero la PaCO<sub>2</sub> medida a 40 mm Hg, permitiendo así una comparación del HCO<sub>3</sub> "corregido" con el valor normal conocido a ese pH (24 mEq/L). Como regla general, el exceso de base (mEq/L) se puede calcular a partir de los valores observados para HCO<sub>3</sub> y pH:

$$BE = HCO_3 + 10 (pH - 7.40) - 24$$

*Ilustración 1. Fórmula para cálculo del exceso de base*



Un exceso de base "negativo" significa que las reservas de  $\text{HCO}_3$  están agotadas. Sin embargo, el exceso de base no indica si la retención o el agotamiento de  $\text{HCO}_3$  es patológica o compensatoria para trastornos respiratorios de larga duración; ese juicio debe hacerse mediante un análisis del entorno clínico. Del mismo modo, no dicta la necesidad de la administración de bicarbonato. El cálculo del exceso de base es especialmente útil cuando el  $\text{HCO}_3$  observado es casi normal ( $24 \pm 3$  mEq/L). Es improbable que el cálculo del exceso de base proporcione nuevos conocimientos sobre desviaciones de  $\text{HCO}_3$  más extremas, pero de todos modos es útil para medir la gravedad, el progreso y el pronóstico de la enfermedad crítica aguda.<sup>9</sup>

El choque séptico puede provocar alteraciones metabólicas y fisiológicas. En consecuencia, los mecanismos homeostáticos del huésped, a menudo impulsados o acompañados por una amplia respuesta inflamatoria sistémica, intentan corregir estas perturbaciones metabólicas y restaurar las funciones normales del cuerpo. Sin embargo, con una interrupción significativa del mecanismo homeostático y la incapacidad para compensar estos cambios metabólicos, se produce hipoperfusión celular y acidosis metabólica. Para complicar aún más el escenario clínico es la extensión del trastorno metabólico perpetuado que podría propagar la respuesta inflamatoria. Esto da como resultado un ciclo positivo de auto-retroalimentación de inflamación que causa daño o disfunción, lo que a su vez estimula una mayor inflamación. Este círculo vicioso eventualmente conduce a una desregulación inmune, lo que predispone a desarrollar complicaciones como insuficiencia orgánica múltiple.

La identificación temprana y la corrección de alteraciones metabólicas significativas son uno de los componentes clave en el manejo de pacientes críticos. El lactato sanguíneo y el déficit de la base arterial (BD) son los marcadores circulantes más utilizados de la acidosis metabólica sistémica. Múltiples estudios han validado la utilidad del lactato en sangre y BD en pacientes con choque séptico como marcadores de gravedad, como criterios de valoración de la reanimación, como medios para controlar la eficacia del tratamiento y como predictores del resultado. A pesar de indicar la gravedad de la hipoperfusión, la medición del lactato solo puede no abarca por completo el alcance de la acidosis metabólica subyacente. Por el contrario, BD puede cuantificar el alcance de la acidosis anaeróbica y aeróbica y puede ser un mejor indicador clínico para la evaluación global del estado metabólico ácido-base. Además, estudios previos han sugerido que la elevación de la BD arterial ( $\geq 4 \text{ mEq / L}$ ) al ingreso puede ser un predictor confiable de disfunción, morbilidad y mortalidad de múltiples órganos.<sup>10</sup>

El exceso de base estándar es uno de los marcadores pronósticos más estudiados que se utilizan para evaluar a los pacientes con trauma en el entorno de cuidados agudos. Si bien la mayoría de los gasómetros comerciales proporcionan un exceso de base estándar, muchos médicos desconocen su relevancia y cómo utilizar este marcador. El término "exceso de base" se usa en la práctica clínica, pero los dispositivos de gas en sangre disponibles calculan el exceso de base estándar (SBE), también llamado exceso de base del líquido extracelular ( $\text{BE}_{\text{ECF}}$ ) o el exceso de base de sangre ( $\text{BE}_{\text{B}}$ ). Durante el choque, el

metabolismo anaeróbico se refleja en el nivel de lactato sérico. En contraste, el exceso de base estándar es un valor calculado, que está influenciado no solo por la acidosis láctica sino también por otros factores, como la ventilación por minuto y varias terapias, incluida la administración de bicarbonato de sodio y fluidos intravenosos. El nivel de lactato en sangre y el exceso de base estándar son los marcadores circulantes más utilizados de acidosis metabólica sistémica después de una lesión. La clave para el uso del exceso de base estándar es una evaluación del componente metabólico de las anomalías ácido-base a través de la estimación del nivel de acidosis metabólica. Un valor negativo por debajo de  $-6$  mmol/L indica acidosis metabólica severa.<sup>11</sup>

En resumen, el propósito del BE es reflejar el componente metabólico puro de una acidosis o una alcalosis. No se ve afectado por cambios a corto plazo en  $PCO_2$ , que es el componente respiratorio.<sup>6</sup>

#### 4.1 Correlación de exceso de base con otros marcadores de reanimación

##### 4.1.1.1 *Lactato*

Con una sensibilidad del 91.1% y una especificidad del 88.7%, BE demuestra ser una herramienta eficiente en la predicción de lactato elevado. Los hallazgos de un estudio respaldan el uso de BE como una muestra clínicamente útil para la identificación segura de pacientes con sepsis en riesgo, más rápido que el lactato. Por lo tanto, BE proporciona un método preciso, para determinar los pacientes con sepsis que necesitan reanimación agresiva temprana y pueden ayudar a mejorar el manejo de la sepsis en el servicio de urgencias.<sup>12</sup>

#### 4.1.1.2 Brecha aniónica (AG)

En pacientes con choque séptico, lactato y AG mostraron una fuerte correlación entre sí. Por lo tanto, estos biomarcadores se pueden usar indistintamente para ayudar en la determinación temprana del choque séptico, en pacientes sépticos con un alto AG. Los resultados mostraron que los puntos de corte de AG de 15.8 y 18.5 pueden usarse para predecir un nivel de lactato sérico mayor de 2 y 4 mmol/L, respectivamente.<sup>13</sup>

## 4.2 Trampas: ¿Qué hace que el exceso de base sea inexacto?

### 4.2.1 Hipercloremia/Disnatremia

La reanimación cristalóide a menudo conduce a acidosis hiperclorémica. Esto puede conducir a cambios en BE que disminuyen o niegan el valor pronóstico de BE como marcador de enfermedad. No reconocer un BE anormal causado por acidosis hiperclorémica puede conducir a intervenciones clínicas innecesarias y posiblemente dañinas.<sup>6</sup> Sin embargo, una investigación encontró que la precisión y utilidad de BE se mantiene en las primeras 4 horas de reanimación, independientemente del volumen de solución salina normal infundida.<sup>14</sup>

En este caso, BE aún puede interpretarse clínicamente en pacientes hiperclorémicos o disnatrémicos con un enfoque simplificado de Fencl-Stewart. Este método calcula los efectos de los componentes individuales del cloruro de sodio y la albúmina en el BE.<sup>6</sup>

### 4.2.2 Exceso de base en enfermedad renal

La lesión renal aguda (LRA) puede producir acidosis metabólica, pero con frecuencia, hay otros hallazgos patológicos asociados con o que causan el LRA y la acidosis. Las terapias

dirigidas a solucionar el problema subyacente deben ser la estrategia inicial. Si la insuficiencia renal es prerrenal (es decir, hipovolemia), el reemplazo de líquidos debe corregir tanto la LRA como la BE. En esta circunstancia, BE es una buena herramienta para medir el estado metabólico ácido-base del cuerpo. Si el hallazgo patológico de la LRA es renal o postrenal, entonces BE probablemente no sea útil como objetivo de reanimación.

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una capacidad disminuida de eliminación de ácido y, por lo tanto, desarrollan acidosis metabólica leve. El bicarbonato bajo o normal es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal. Debido a que los niveles de bicarbonato sérico generalmente están en el rango de referencia bajo, la BE aún puede ser útil para diagnosticar el estado ácido-base, particularmente en el contexto a corto plazo, como el trauma.

Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tienen niveles de bicarbonato en plasma que serán altos después de la diálisis y luego disminuirán a los niveles de prediálisis en 48 horas. Los niveles también fluctúan debido a otros factores como la dieta. Por lo tanto, es importante saber cuándo se obtiene la gasometría en relación con la hemodiálisis para que tenga alguna utilidad en la interpretación de BE.

Los pacientes en TRCC en la UCI tendrán sus niveles de bicarbonato en plasma que reflejan la concentración de tampón de bicarbonato utilizado y la duración del tratamiento. Por lo tanto, en esta configuración, el BE tendrá una utilidad mínima.<sup>6</sup>

Los pacientes críticamente enfermos con ARF son típicamente más acidémicos; esta acidemia, parece secundaria a la acidosis metabólica con un exceso de base medio de casi -7 mEq/L. Aunque esta acidosis está asociada con la compensación respiratoria, esto es insuficiente para mantener el pH dentro de los límites normales. Estos trastornos acidificantes son atenuados por una alcalosis metabólica concomitante, que es esencialmente secundaria a la hipoalbuminemia. Este trastorno representa aproximadamente un exceso de base de 5 mEq/L. Sin embargo, la gravedad de la hipoalbuminemia es mayor en pacientes con LRA. Este efecto alcalinizante de la hipoalbuminemia es responsable de cambiar el AG hacia abajo y enmascarar la presencia de aniones acidificantes.<sup>15</sup>

Se puede determinar el grado o la severidad de la acidosis metabólica con el déficit de base estándar, el cual resulta más confiable que el bicarbonato, debido a que este último pudiera estar influenciado por la PCO<sub>2</sub> o por problemas respiratorios, aunque en el contexto clínico probablemente no existe diferencia entre utilizar uno u otro. Las implicaciones relacionados con la morbimortalidad dependiendo de la acidosis metabólica, pero el problema subyacente siempre será de mayor importancia, hoy sabemos que la acidosis metabólica secundaria a lactato y aniones no medidos está asociada con mortalidad a diferencia de otras causas.<sup>16, 17</sup> Estudios recientes han constatado que la causa más frecuente de acidosis metabólica en los pacientes críticamente enfermos son los aniones no medidos; sin embargo, la de mayor mortalidad es la acidosis láctica.<sup>18, 19</sup>

La acidosis metabólica es un hallazgo común en pacientes críticos. Su relación con el resultado, sin embargo, no es sencilla. Aunque el desarrollo de acidosis metabólica se considera un indicador de mal pronóstico, la disminución del pH arterial podría reflejar solo la gravedad de la enfermedad. De hecho, los pacientes con afecciones más críticas son más acidóticos como expresión de la enfermedad subyacente. Por el contrario, la acidosis podría ser un predictor independiente de mortalidad debido a sus propios efectos nocivos sobre la homeostasis del cuerpo. Algunos estudios mostraron una asociación independiente entre pH bajo o exceso de base ([BE]) y mortalidad en pacientes críticos. Algunos estudios sugirieron que el resultado de los pacientes con acidosis metabólica depende más del anión causante que de la acidosis per se. Una observación retrospectiva de 867 pacientes con sospecha de acidosis láctica (AL) encontró que el tipo de acidosis metabólica al ingreso en la UCI, pero no su gravedad, se asoció con la mortalidad. La mortalidad más alta correspondió a LA (56%), seguida de acidosis aniónica no medida (UAA) (39%).<sup>18</sup>

El estado permanente de acidosis metabólica influye de manera negativa en los resultados, principalmente cuando es secundario a lactato o aniones no medidos. El aclaramiento del déficit de base estándar < 11% a las 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos incrementa el riesgo de muerte en el choque séptico. El porcentaje de aclaramiento del lactato en choque séptico es una variable ampliamente estudiada, pero

el porcentaje de aclaramiento del déficit de base estándar es una excelente alternativa, pues su desempeño para predecir mortalidad tiene una capacidad pronóstica similar.<sup>19</sup>

El BE tiene limitaciones siendo las más importantes que no pueden determinar la causa de la acidosis metabólica o diferenciar cuál es su componente principal. Solo nos dice que hay un trastorno metabólico presente. La relación compensatoria que existe entre PaCO<sub>2</sub> y BE varía en relación con el tiempo y el tipo de trastorno ácido-base. El BE no cambiará con la hipercapnia aguda, pero puede aumentar con la hipercapnia crónica como resultado de la compensación, con la retención de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>; entonces los problemas agudos pueden ocultarse cuando coexisten con problemas crónicos si solo inferimos un trastorno agregado, por lo que es aconsejable aplicar la fórmula correcta que evalúe la compensación.<sup>20, 21</sup>

Durante la sepsis, los niveles de lactato con frecuencia aumentan. De hecho, la hiperlactatemia (un subrogado medible para las perturbaciones celulares/metabólicas) está estrechamente asociada con el pronóstico de sepsis y ahora es uno de los criterios para el choque séptico. Sin embargo, sigue siendo difícil determinar clínicamente cuándo un nivel de lactato sérico elevado persistentemente indica una insuficiencia continua de suministro de oxígeno, o cuando el problema se encuentra en otro lugar.<sup>22</sup>

La hiperlactatemia está fuertemente correlacionada con la severidad de la sepsis y, en la sepsis establecida, es causada con mayor frecuencia por la utilización de oxígeno en los



tejidos deteriorada, en lugar de por el transporte de oxígeno deteriorado. La acidemia concomitante solo se observó en presencia de disfunción renal, como se detectó rápidamente por exceso de base aláctica. La estrategia actual de reanimación con líquidos podría modificarse según el origen del exceso de lactato.

Para comprender mejor la relación entre la hiperlactatemia y la acidemia, Gattinoni et al presentaron el concepto de "exceso de base aláctico" (BE aláctico), que ayuda a la rápida discriminación entre la acidosis metabólica secundaria a la acumulación de lactato de la causada por un aumento de los ácidos fijos (fuerte no medido aniones):

$$\mathbf{BE\ aláctico(mmól/L)=\ exceso\ de\ base\ estándar\ (mmól/L)\ +\ lactato\ (mmól/L)}$$

*Ilustración 2. Fórmula para cálculo de BE aláctico*

Esta variable se centra en el papel de los ácidos fijos distintos del lactato en el escenario de sepsis (los ácidos fijos se refieren a los ácidos, por ejemplo, fosfatos y sulfatos, que no pueden eliminarse a través de los pulmones).<sup>23</sup>

#### 4.3 Hiperlactatemia y saturación venosa central de oxígeno

Los valores altos de ScvO<sub>2</sub> sugieren un suministro sistémico de oxígeno en exceso de la demanda de oxígeno, una utilización de oxígeno celular (mitocondrial) deteriorada y/o derivación microcirculatoria. Los valores bajos de ScvO<sub>2</sub> implican un suministro de oxígeno inadecuado que no cumple con las demandas metabólicas. Gattinoni y sus colegas

proponen el uso de ScvO<sub>2</sub> para personalizar el manejo de la sepsis, reservando las intervenciones para aumentar el suministro de oxígeno solo a aquellos pacientes con valores bajos de ScvO<sub>2</sub>.

#### 4.4 Hiperlactatemia y pH arterial

Aplicando la teoría de los iones fuertes, el lactato es un anión fuerte, por lo tanto, debe disociarse completamente del hidrógeno en el plasma, generando acidosis. Sin embargo, algunos pacientes con sepsis con hiperlactatemia tienen un pH (acidemia) simultáneamente disminuido, mientras que otros mantienen un pH normal. Gattinoni y cols encontraron que la capacidad de mantener un pH normal a pesar del aumento de lactato se correlacionó más estrechamente con la función renal. Proponen utilizar una medida indirecta de la acumulación de ácidos fijos excretados por vía renal en el plasma, el "exceso de base láctica", para evaluar la capacidad de los riñones para compensar las alteraciones ácido-base.<sup>24</sup>

La hipoperfusión en la sepsis puede identificarse por los niveles de lactato, pero hay muchos otros ácidos no medidos que pueden estar mejor representados por un exceso de base negativo (BE); por lo que, la reanimación exitosa debe ir seguida de un aumento de BE. Como lo demostrado por Palma et al, en donde pacientes con sepsis y choque séptico el aumento del exceso de base fue un buen predictor de morbilidad.<sup>25</sup>

En un estudio realizado por Hajjar LA et al, en donde el objetivo fue evaluar si el lactato arterial o el déficit básico estándar al ingreso y después de 24 horas pueden predecir la

mortalidad de los pacientes con cáncer. Se evaluaron 1 129 pacientes con sepsis grave, shock séptico o postoperatorio después de una cirugía de alto riesgo, se midió el lactato y el exceso de base estándar al ingreso y después de 24 hrs y se comparó entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, se evaluaron estos marcadores como predictores independientes de mortalidad. Dentro de sus hallazgos se sugiere que la medición del déficit de base estándar y el lactato deben incluirse en la evaluación de rutina en los pacientes con cáncer que ingresen a la Unidad de Terapia Intensiva con sepsis, choque séptico o después de una cirugía de alto riesgo. <sup>26</sup>

F. Husain et al realizaron un estudio en donde determinaron si los niveles de lactato y el déficit de base en pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos se correlacionan y si cualquiera de las medidas es un indicador significativo de mortalidad y morbilidad. Los niveles elevados de lactato inicial y de 24 horas se correlacionan significativamente con la mortalidad y parecen ser superiores a los niveles de déficit de base correspondientes. El tiempo de aclaramiento de lactato puede usarse para predecir la mortalidad y se asocia con el resultado al alta. El déficit inicial de base es un pobre predictor de mortalidad y no se correlacionó con los niveles de lactato, excepto en los no sobrevivientes de trauma. Además de usarse como punto final para la reanimación, el lactato puede predecir ciertas morbilidades y el resultado del paciente al alta. Sin embargo, este fue un estudio retrospectivo, no se incluyeron a pacientes con sepsis o choque séptico y las características basales de los pacientes muy heterogénea, por lo que dentro de la discusión se plantea un estudio prospectivo y controlado que compare el

déficit de base con lactato en varias poblaciones de pacientes en estado de shock resolvería más definitivamente la cuestión de si los dos marcadores de perfusión eran equivalentes.

En estados de shock hemorrágico y séptico puro, y la reanimación a partir de ellos, se ha demostrado que el déficit de base tiene una correlación directa con el nivel de lactato. Grandes estudios retrospectivos en humanos han demostrado que la gravedad del déficit de base al ingreso y la respuesta del déficit de base a la reanimación sirven como marcadores valiosos de supervivencia después del trauma. Los defensores del uso del déficit de base como punto final de reanimación apuntan a una facilidad superior para obtener este valor, aunque los equipos de laboratorio más nuevos hacen que este punto sea discutible; sin embargo, en nuestro país no todos los equipos de laboratorio determinan niveles de lactato. Ciertos estudios también sugieren que un déficit de base elevado que persiste después de alcanzar un nivel normal de lactato sugiere un estado de hipoperfusión en curso y un mayor riesgo de mortalidad.<sup>27</sup> Distintos estudios han documentado la superioridad del déficit de base estándar con respecto al lactato para predecir mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.<sup>28</sup>

De la misma manera, los valores de los distintos biomarcadores (exceso de base, lactato, procalcitonina, PCR, etc) han sido relacionados de manera individual con mortalidad en pacientes con choque séptico; como por ejemplo, Min Ho Seo et al encontró que niveles bajos de exceso de base estaban significativamente asociados con una mortalidad a los 28 días elevada; en este estudio, el BE inicial fue  $-6.9 \pm 5.3$  y  $-6.9 \pm 4.6$  mmol/L en

sobrevivientes vs.  $-10.5 \pm 6.0$  y  $-10.8 \pm 7.6$  mmol/L en no sobrevivientes en los conjuntos de entrenamiento y validación ( $p < 0.001$  y  $p = 0.004$ ), respectivamente, reportando una  $p < 0.001$ . Sin embargo, también estos biomarcadores han sido utilizados en forma conjunta para el desarrollo de escalas y/o nomogramas pronósticos, encontrando que su modelo (hipoalbuminemia, taquipnea y exceso de base) es bueno para predecir mortalidad a los 28 días de pacientes con sepsis severa y/o choque séptico en el departamento de emergencias. Además, su nomograma fácilmente disponible es superior a los sistemas de puntuación convencionales (APACHE II, NEWS y SOFA) para predecir la mortalidad.<sup>29</sup>

La sepsis se define como la disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta del huésped desregulada a la infección. La disfunción orgánica se puede identificar como un cambio agudo en la puntuación  $\text{SOFA} \geq 2$  puntos como consecuencia de la infección (se puede suponer que el puntaje inicial de SOFA es cero en pacientes que no se sabe que tienen disfunción orgánica preexistente). El choque séptico es un subconjunto de sepsis en el que las anormalidades circulatorias y metabólicas/celulares subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Los pacientes con choque séptico pueden identificarse con una construcción clínica de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener un  $\text{PAM} \geq 65$  mmHg y un nivel de lactato sérico  $> 2$  mmol/L a pesar de la reanimación adecuada del volumen. Con estos criterios, la mortalidad hospitalaria es superior al 40%.<sup>30</sup>

En el año 2018 la *Surviving Sepsis Campaign* publicó nuevos *bundles* a la hora de ingreso del paciente; esto diferente, si lo comparamos con los del 2012 donde existían dos *bundles* uno a las 6 hrs y otro a las 24 hrs, y en el año 2016 uno a las 3 hrs y el segundo a las 6 hrs. Se plantean 5 pilares o pasos, los cuales deben ser cumplidos dentro de la primera hora:

1. Mide el nivel de lactato. Vuelva a medir si el lactato inicial es  $> 2$  mmol / L (recomendación débil, evidencia de baja calidad).
2. Obtenga hemocultivos antes de la administración de antibióticos (declaración de mejores prácticas).
3. Administrar antibióticos de amplio espectro (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).
4. Administre rápidamente 30 mL/kg de cristaloides para hipotensión o lactato  $\geq 4$  mmol/L (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).
5. Aplique vasopresores si el paciente está hipotenso durante o después de la reanimación con líquidos para mantener una PAM  $\geq 65$  mm Hg (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).<sup>31</sup>

## 5 Planteamiento del problema

El choque séptico en México es una causa importante de morbimortalidad en hombres y mujeres. La severidad de este cuadro puede ser detectada de manera temprana con distintos marcadores bioquímicos; así como la respuesta al tratamiento, cómo en este caso con el exceso de base.

De acuerdo con los reportes nacionales, no todos los hospitales o Unidades de Cuidados Intensivos cuentan con determinación de lactato en sus gasómetros de manera cotidiana; siendo este el biomarcador de elección y uno de los pilares de *sepsis-3* para detección y respuesta a tratamiento; sin embargo, no es así en el caso del exceso de base, que si se cuenta con su determinación en la mayoría de los centros hospitalarios en el país.

De acuerdo con la literatura, el estado permanente de acidosis metabólica en el paciente con choque séptico influye de manera negativa en los resultados, principalmente cuando es secundario a lactato y aniones no medidos; como lo es en el caso de sepsis. El exceso de base se ha correlacionado de manera moderada o fuerte, según el estudio, con niveles de lactato y distintos parámetros (p. ej. brecha aniónica).

Por lo anterior expuesto, es de suma importancia este estudio ya que se pretende determinar la relación que existe entre el exceso de base y la mortalidad en pacientes con choque séptico y tomando en cuenta las características y disponibilidad de estudios en los

centros hospitalarios a nivel nacional, el impacto potencial del estudio puede ser favorecedor al pronóstico de los pacientes con choque séptico.

## 6 Pregunta de investigación

¿El exceso de base menor a  $-4$  mmol/L al ingreso se relaciona directamente con mayor mortalidad en pacientes con choque séptico?



## 7 Justificación

En la actualidad el choque séptico es considerado un serio problema de salud pública con enormes e importantes implicaciones financieras, tan sólo en México se le atribuye una mortalidad de aproximadamente el 30%.

El 50% de los pacientes que padezcan choque séptico tendrán una recuperación exitosa y la otra mitad con recuperación parcial, dejando morbilidades que se traducen en mayores gastos de recursos materiales y humanos en el sistema de salud. Clasificar a los pacientes de acuerdo con su gravedad es útil para comparar y evaluar resultados.

En distintos estudios se ha mencionado la relación fuerte o moderada que guardan los niveles del exceso de base con los niveles del lactato y con la acidosis metabólica en el choque séptico, siendo esto de gran importancia ya que estos últimos dos se relacionan proporcionalmente con mortalidad.

En México son escasos los estudios de exceso de base como marcador de mortalidad en choque séptico, de ahí la importancia de determinar esta relación para contar con más herramientas en distintos escenarios con diferentes niveles de recursos, en el momento de evaluar pacientes con choque séptico. Es un parámetro que incluye el estudio gasométrico del paciente por lo cual no tiene un impacto económico extra por su determinación y que la mayoría de los equipos de gasometría determinan de forma estándar. En lo particular, en el Hospital Regional Tlalnepantla, de acuerdo a datos

epidemiológicos, la sepsis y el choque séptico fue una de las principales causas de mortalidad en el año 2018, con una incidencia de 103 casos durante ese año, por lo que es menester encontrar herramientas de fácil acceso para incidir en la detección de pacientes con mayor riesgo de muerte al ingreso con el diagnóstico de choque séptico.

A pesar de que el lactato es una variable por más estudiada; en nuestro país es un subrogado con poca disponibilidad en distintas sedes hospitalarias, por lo que el déficit de base estándar se convierte en una alternativa viable, pudiéndose utilizar como sustituto.

## 8 Hipótesis

### 8.1 Hipótesis verdadera

- El exceso de base menor a  $-4$  mmol/L al ingreso o en las primeras horas de establecido el diagnóstico tiene una relación directa con una mayor mortalidad en pacientes con choque séptico.

### 8.2 Hipótesis nula

- El exceso de base menor a  $-4$  mmol/L al ingreso o en las primeras horas de establecido el diagnóstico no tiene una relación directa con una mayor mortalidad en pacientes con choque séptico.

## 9 Objetivos

### 9.1 Objetivo principal

- Demostrar que el exceso de base menor a  $-4$  mmol/L al ingreso se relaciona directamente con mayor mortalidad en pacientes con choque séptico.

### 9.2 Objetivos secundarios

- Comparar el exceso de base con niveles de lactato al ingreso y mortalidad.
- Relacionar el exceso de base con delta de CO<sub>2</sub> al ingreso y mortalidad.
- Evaluar el exceso de base con escalas pronósticas de mortalidad (SAPS II, SOFA y APACHE II).
- Relacionar el exceso de base y mortalidad con el origen del choque séptico (pulmonar, urinario y abdominal).
- Determinar la edad, comorbilidades (DM, HAS y ERC) y sexo, de los pacientes con choque séptico.

## 10 Metodología

### 10.1 Diseño del estudio

- Estudio de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo.

### 10.2 Universo del estudio y lugar de desarrollo

- Pacientes con diagnóstico de choque séptico según el tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico (sepsis-3) ingresados en piso de Medicina Interna y la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM en el período comprendido de junio de 2019 a junio de 2020.

### 10.3 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de choque séptico de acuerdo con sepsis-3.
- Paciente con gasometría arterial/venosa al ingreso a piso de Medicina Interna o Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.

### 10.4 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad.
- Pacientes con enfermedad renal crónica con terapia sustitutiva de la función renal.
- Pacientes con registro de variables incompletos.

## 10.5 Criterios de eliminación

- Paciente embarazada.
- Paciente con orden de no reanimación o cese de esfuerzo terapéutico,
- Paciente con orden de alta voluntaria firmada.
- Paciente que concluya su tratamiento médico en otra instalación médica.

## 10.6 Variables

### 10.6.1 Variables independientes

- Exceso de base estándar (BEe), lactato,  $\Delta\text{CO}_2$ , edad, sexo, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica.

### 10.6.2 Variables dependientes

- SAPS II, SOFA, APACHE II, brecha aniónica (AG).

## 10.7 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA	CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES
<b>Exceso de base (BE)</b>	Cuantitativa Continua	La cantidad de álcali que debe agregarse para devolver el pH de 1 L de una muestra de sangre ácida a 7.40	mmol/L	mmol/L	< -4 mmol/L
<b>Brecha aniónica (AG)</b>	Cuantitativa Continua	La diferencia entre aniones y cationes plasmáticos que generalmente no se miden (proteínas, sulfatos, fosfatos inorgánicos, lactato, calcio (Ca +) y magnesio (Mg +)).	mmol/L	mmol/L	Rango
<b>Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)</b>	Cuantitativa Continua	Estima el riesgo de mortalidad para un grupo de pacientes, pero no pretende describir la posibilidad de supervivencia de un paciente individual.	Rango de puntaje	Rango de puntaje	% de mortalidad
<b>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</b>	Cuantitativa Continua	Herramienta de predicción clínica, se puede medir en todos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos para determinar el nivel de agudeza y el riesgo de mortalidad.	Rango de puntaje	Rango de puntaje	% de mortalidad
<b>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)</b>	Cuantitativa Discreta	Herramienta que proporciona una estimación de la mortalidad en la UCI basada en una serie de valores de laboratorio y signos de pacientes que tienen en cuenta tanto la enfermedad aguda como la crónica	Rango de puntaje	Rango de puntaje	% de mortalidad
<b>Edad</b>	Cuantitativa Continua	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 y Choque séptico</b>	Cualitativa Nominal	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.  Choque séptico: Subtipo de sepsis que se acompaña de 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.	Presente Ausente	Sin sepsis Sepsis Choque séptico	Sin sepsis = 0 Sepsis = 1 Choque séptico= 2
<b>Muerte</b>	Cualitativa Nominal Dicotómica	Efecto resultante de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo, que lleva al fin de la vida.	Ausencia de signos vitales	Vivo Muerto	Vivo = 1 Muerto= 2
<b>Lactato</b>	Cuantitativa Discreta	Producto de la glicólisis anaerobia cuando la demanda de oxígeno disminuye. Es un indicador de hipoperfusión tisular.	mmol/L	Normal ≤2 Alto >2	Normal = 1 Alto = 2
<b>Sitio de infección</b>	Cualitativa Nominal	Tejido en el cual se origina un proceso infeccioso.	Encuesta	Pulmonar Urinario Abdominal	Pulmonar =1 Urinario =2 Abdominal =3
<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 ERC=3

## 10.8 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante el nomograma de Altman.

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

Nivel de confianza	Z <sub>alfa</sub>
99.7%	3
99%	2,58
98%	2,33
96%	2,05
95%	1,96
90%	1,645
80%	1,28
50%	0,674

Fuente: Elaboración propia

En dónde:

Z= Intervalo de confianza.

P= Probabilidad de éxito o Hipótesis de investigación.

Q= Probabilidad de fracaso o Hipótesis nula.

D= Precisión (error máximo admisible).

Tomando como referencia la tabla de valores se realiza la sustitución en donde el intervalo de confianza del 95%; que es el que deseamos aplicar a nuestro estudio, al sustituirlo por Z alfa es igual a 1.96.

Z= 1.96

P= 0.90

Q= 0.10

D= 0.05



Realizando la siguiente sustitución:

$$n = (1.96 \times 1.96) \times (0.90) \times (0.10) / (0.05) \times (0.05)$$

$$n = (3.8416) \times (0.09) / (0.0025)$$

$$n = (0.345744) / (0.0025)$$

$$n = 137$$

## 11 Desarrollo de estudio

Una vez que el protocolo haya sido aprobado y registrado ante la Unidad de Educación e Investigación Médica del Hospital Regional Tlalnepantla del ISSEMyM, se realizara un tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia para seleccionar a las pacientes adultos con diagnóstico de choque séptico, que cumplan con los criterios de inclusión preestablecidos y que se encuentren hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM.

Se obtendrá consentimiento bajo información de cada paciente para el ingreso al estudio, el cual firmara el paciente o representante legal, testigo y médico informante. (Anexo 2)

Se estudiaran 137 pacientes con choque séptico que ingresen al servicio de Medicina Interna o Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Tlalnepantla ISSEMyM o que desarrollen esta enfermedad *de novo* durante su estancia intrahospitalaria, a cada uno se le tomará gasometría (arterial, venosa periférica, venosa central) antes de iniciar

tratamiento con líquidos, antibiótico y aminos vasopresoras; en el caso de que se requieran, para la determinación del exceso de base estándar.

El investigador principal será el único que tendrá acceso a la hoja de recolección de datos de los pacientes en donde se asignará un número consecutivo para posteriormente hacer el tratamiento de los datos en formato electrónico. (Anexo 3)

La gasometría y muestras de sangre necesarias podrán ser tomada por cualquiera de los siguientes: médico interno de pregrado, residente de primer año de Medicina Interna, residente de segundo año de Medicina Interna, residente de tercer año de Medicina Interna y residente de cuarto año de Medicina Interna (investigador).

Se solicitarán los siguientes estudios de laboratorio al ingreso o diagnóstico de choque séptico: biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, BUN, urea, Creatinina), electrolitos séricos (Na, K, Cl) y pruebas de funcionamiento hepático (bilirrubina total, albúmina).

Se calcularán las siguientes escalas e índices, y se plasmarán en los ingresos en el apartado de “Índices calculados”:

- *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II): el cual toma los siguientes *ítems* para su cálculo: antecedentes de disfunción orgánica múltiple o presencia de inmunocompromiso, edad, temperatura, presión arterial media,

pH, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, sodio, potasio, creatinina, presencia de lesión renal aguda, hematocrito, leucocitos totales, escala de coma de Glasgow, FiO2 (anexo 4).

- *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*: el cual toma los siguientes ítems para su cálculo: PaO2, FiO2, presencia de ventilación mecánica, plaquetas, escala de coma de Glasgow, bilirrubina total, presión arterial media o requerimiento de aminos vasopresoras, creatinina (anexo 5).
- *Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)*: el cual toma los siguientes ítems para su cálculo: edad, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, temperatura, escala de coma de Glasgow, PaO2/FiO2, BUN, uresis total, sodio, potasio, bicarbonato, bilirrubina total, leucocitos totales, presencia de enfermedad crónica (cáncer metastásico, malignidad hematológica, SIDA) y el tipo de admisión (quirúrgica programada, médica, quirúrgica no programada) (anexo 6).
- Brecha aniónica (AG): para su cálculo se requieren los siguientes estudios de laboratorio: determinación de sodio sérico, determinación de cloro sérico, determinación de bicarbonato y determinación de niveles de albúmina. Usamos la fórmula: cationes – aniones.

Todos los demás datos serán obtenidos de la ficha de identificación del paciente y antecedentes personales patológicos y serán recabados en una hoja de cálculo de Office Excel 2013 para su posterior interpretación.

## 12 Análisis estadístico

### **Análisis descriptivo y univariado**

Las variables categóricas como el género, presencia de comorbilidades (ej. DM, HAS, obesidad), foco infeccioso, germen aislado, entre otras, serán expresadas en frecuencias y porcentajes. La distribución de las variables continuas serán analizadas con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Todas las variables continuas del estudio tienen una distribución no normal por lo que fueron reportadas en mediana y rango. Dicotomizaremos nuestra población en personas vivas y finadas. Usaremos pruebas de chi cuadrada y U de Mann Witney para comparar las variables categóricas y continuas en ambos grupos.

### **Análisis multivariado**

Usaremos una regresión logística con método *enter* para analizar si el exceso de base predice de forma independiente mortalidad. También calcularemos un modelo sin el exceso de base como predictor para contrastar la capacidad predictiva de ambos modelos. Obtendremos la capacidad de cada modelo para predecir mortalidad con una prueba de Omnibus. Las variables con correlación  $>0.8$  serán eliminadas, así como las que tengan un residuo  $Z > 2.56$  o una distancia de Cook  $> 1$ . Calculamos la R cuadrada de Nagelkerke para cuantificar la varianza que es explicada por cada modelo -obteniendo un valor entre cero (0%) y 1 (100%)-.

La base de datos se hizo en el programa Excel y usamos el programa SPSSStatistics para hacer el análisis estadístico. Todas las pruebas son bilaterales y consideramos un valor de  $p < 0.05$  como significativo.

### 13 Consideraciones éticas

El estudio se envió a evaluación por el Comité local de investigación en salud de donde se obtuvo el folio:

El estudio se apegó a las recomendaciones y obligaciones tanto internacionales como nacionales vigentes para un protocolo de investigación en humanos y se califica de riesgo mínimo.

El presente estudio se apegó y está de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Artículo 17 Fracción I, "Investigación con riesgo mínimo", Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, etcétera.

Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adaptada por la 18ª asamblea medica mundial,

Helsinki, Finlandia en Junio de 1964, ensamblada por la 29ª asamblea medica mundial en Tokio Japón en Octubre de 1975 por la 35ª asamblea mundial de Venecia Italia Octubre de 1983, la 41ª asamblea medica mundial de Hong Kong en Septiembre de 1989 y la 52ª asamblea general Edimburgo Escocia Octubre 2000.

Declaración de Ginebra de la Asociación Médica mundial se vincula al médico con la formula “Velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente”.

Código de Núremberg que en su primera disposición señala que es absolutamente esencial el consentimiento informado o voluntario del sujeto humano.

Informe Belmont que habla sobre los principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos en investigación siendo un reporte de la comisión nacional para la protección de sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento del 18 de Abril de 1978.

Se apegará cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común). El estudio resultó factible de realizarse ya que se contó con los recursos disponibles para la recolección de la información en tiempo y forma en el Hospital Regional de Tlalnepantla del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

## 14 Determinación de recursos

### 14.1 Humanos:

- Investigador
  - Médico cirujano y residente de cuarto año de Medicina Interna en Hospital Regional Tlalnepantla Pablo Núñez González.
- Director de protocolo
  - Especialista en Medicina Interna y titular del curso de Medicina Interna en Hospital Regional Tlalnepantla Andrés Domínguez Borgua.
- Asesor de protocolo
  - Especialista en Medicina Interna, especialista en Medicina Crítica y médico adscrito de Unidad de Cuidados Intensivos Adultos en Hospital Regional Tlalnepantla Raúl Pedraza Grijalva.
- Residentes de Medicina Interna, médicos internos de pregrado, enfermería y servicio de laboratorio de Hospital Regional Tlalnepantla.

### 14.2 Físicos

- Expediente electrónico en sistema Soarian de Siemens, expedientes médicos físicos, jeringas de insulina de 1 cc, jeringas estériles de plástico con agujas de 5 cc, 10 cc o 20 cc para la toma de muestras de laboratorio, tubos para muestra BD Vacutiner, equipo de gasometría STAT PROFILE Prime con Full Panel, computadora de escritorio Dell con sistema operativo Windows 10, laptop Sony Vaio con sistema operativo Windows 10.

- Servicio de Medicina Interna y Unidad de Cuidados Intensivos Adultos.

### 14.3 Financiamiento

- Los gastos fueron absorbidos por el Hospital Regional Tlalnepantla del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios y por el investigador.



## 15 Resultados

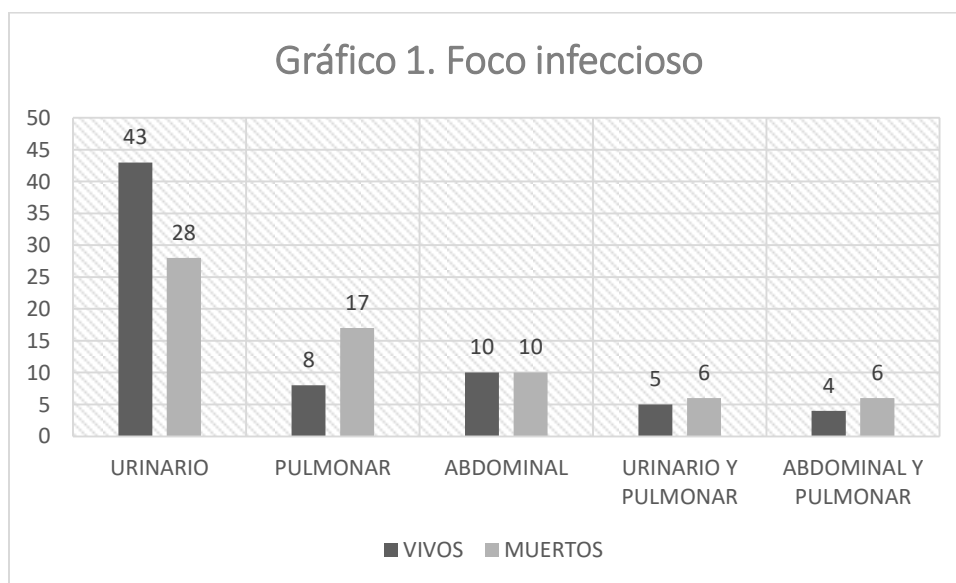
Incluimos a un total de ciento treinta y siete pacientes. La mediana de edad fue de 66 (36-95) años. El total de hombres incluidos fue de 72 (52.6%) (Tabla 1). Las comorbilidades incluidas en orden de frecuencia fueron las siguientes: diabetes mellitus tipo 2 96 (70.1%), hipertensión arterial sistémica 95 (69.3%), EPOC 20 (14.6%), obesidad 19 (13.9%), enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo de la función renal 12 (8.8%) (Tabla 2). Las características de la presentación de la sepsis se presentan en la Tabla 1.

Los pacientes tenían tendencia a la taquicardia (98 lpm, 58-148 lpm) y a la hipotensión (66 mmHg, 46-95 lpm). Las alteraciones bioquímicas más relevantes fueron las siguientes: exceso de base -13.5 (-23.1-0.6), pH 7.29 (7.07-7.48), hipoxemia 78 (50-137), Delta CO<sub>2</sub> 8 (3-19), hiperlactatemia 3.4 (0.4-10), índice de Kirby 243 (62-451), leucocitosis 16.6 (0.8-43), y creatinina 1.8 (0.2-9.2). Las escalas de riesgo de muerte APACHE II, SAPS II y SOFA obtuvieron un puntaje de 19 puntos (6-70), 48 puntos (6-92), y 8 puntos (2-15), respectivamente. Más de la mitad de los sujetos estuvieron sometidos a ventilación mecánica invasiva (55, 40.1%), más de la mitad fallecieron (67, 48.9%) y la mediana de días de hospitalización fue de 8 (1-49) días (Tabla 2).

Los fallecidos tenían mayor edad (69 vs 63 años) y proporción de mujeres (72.7%) ( $p < 0.001$ ) (Tabla 2). La proporción de obesos y de enfermedad renal crónica fue mayor en los fallecidos. Las otras comorbilidades fueron similares entre grupos. Las características clínicas de la sepsis como lo es fiebre (36.7 °C vs 37.7 °C), PAD (57 mmHg vs 50 mmHg),

PAM (70 mmHg vs 63 mmHg), Glasgow (14 puntos vs 8 puntos), FiO2 (28% vs 60%), PaO2 (75 kPa vs 78 kPa), Delta CO2 (6 kPa vs 11 kPa), Lactato (3.05 mmol/L vs 6.4 mmol/L), SatvO2 (76.5% vs 83%), índice de Kirby (271 vs 150), Hematócrito (37% vs 29%), Plaquetas (208.5 x 10<sup>3</sup> vs 298 x 10<sup>3</sup>), BUN (27 mg/dL vs 39 mg/dL), Urea (57 mg/dL vs 83.5 mg/dL), y sodio (136 mmol/L vs 131 mmol/L), fue diferente entre los fallecidos y los vivos.

La proporción de sujetos con un exceso de base menor a cuatro fue significativamente mayor en el grupo de fallecidos (100% vs 88.6%) (p<0.05). En cambio, el bicarbonato y pH fueron similares entre ambos grupos (Tabla 2). También la proporción de VMI fue mayor en el grupo de fallecidos (37% vs 18%). Los fallecidos tuvieron una mayor proporción de sepsis sin algún organismo identificable (54.3% vs 64.2%) (Tabla 2).



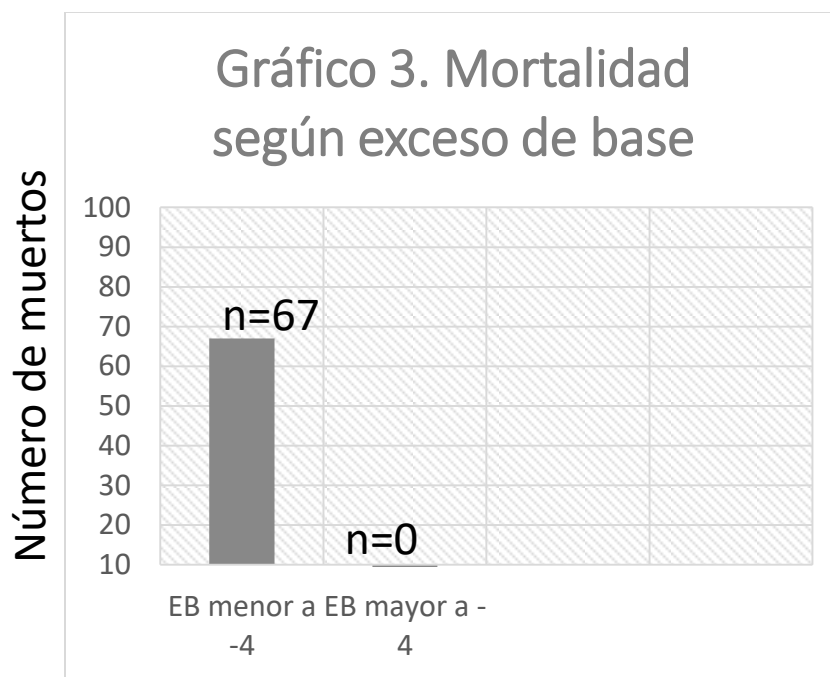


Los modelos de regresión logística para predecir muerte como variable dependiente contiene los siguientes predictores: exceso de base, SatvO<sub>2</sub>, APACHE II, SAPS II y SOFA (Tabla 3). Todas las variables incluidas en el modelo tienen una correlación directa con mortalidad excepto la escala SOFA (por ser una escala invertida) (Tabla 3). El modelo con el exceso de base explica el 54.9% de la varianza de la mortalidad mientras que el modelo sin el exceso de base como predictor explica el 53.6%. Sin embargo, el exceso de base no predice de forma independiente mortalidad ( $p=0.141$ ) (Tabla 3).

**Tabla 1.** Comparación de las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes de acuerdo a mortalidad

	<b>Total (137, 100%)</b>	<b>Vivos (70, 51.1%)</b>	<b>Muertos (67, 48.9 %)</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	66 (36-95)	63 (36-85)	69 (41-95)	0.001
<b>Temperatura (°Celsius)</b>	37.5 (35-40)	36.7 (35-39.9)	37.7 (35.8-40)	0.0001
<b>FC (latidos/minuto)</b>	98 (58-148)	98 (72-123)	110 (58-148)	0.118
<b>PAS (mmHg)</b>	90 (60-147)	90 (60-147)	90 (60-135)	0.085
<b>PAD (mmHg)</b>	54 (40-85)	57 (40-85)	50 (40-71)	0.019
<b>PAM (mmHg)</b>	66 (46-95)	70 (46-95)	63 (47-92)	0.006
<b>FR (respiraciones/minuto)</b>	19 (13-42)	19 (15-24)	20 (13-42)	0.24
<b>Glasgow (puntos)</b>	13 (3-15)	14 (8-15)	8 (3-15)	0.0001
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>	35 (21-100)	28 (21-80)	60 (21-100)	0.002
<b>PH</b>	7.29 (7.07-7.48)	7.26 (7.07-7.48)	7.29 (7.1-7.48)	0.85
<b>PaO<sub>2</sub> (kPa)</b>	78 (50-137)	75 (50-94)	78 (62-137)	0.009
<b>Delta CO<sub>2</sub> (kPa)</b>	8 (3-19)	6 (3-19)	11 (4-16)	0.0001
<b>Lactato (mmol/L)</b>	3.4 (0.4-10)	3.05 (0.4-9.9)	6.4 (0.8-10)	0.021
<b>SatVO<sub>2</sub> (%)</b>	80 (39-89)	76.5 (39-89)	83 (49-9)	0.005
<b>PaO<sub>2</sub> FIO<sub>2</sub></b>	243 (62-451)	271 (179-448)	150 (62-451)	0.0001
<b>Bicarbonato (mmol/L)</b>	12.9 (2.3-43.6)	12.1 (6.1-43.6)	14.3 (2.3-25.6)	0.97
<b>Exceso de base (mmol/L)</b>	-13.5 (-23.1-0.6)	-13.2 (-21.5-0.6)	-13.5 (-23.1 - - 5.4)	0.97
<b>Leucocitos (10<sup>3</sup>/microL)</b>	16.6 (0.8-43)	17.45 (6.6-43)	16 (0.8-42.4)	0.3
<b>Hematocrito (%)</b>	34 (2-53)	37 (25-50)	29 (2-53)	0.024
<b>Plaquetas (x10<sup>3</sup>)</b>	274 (20-1034)	208.5 (20-1034)	298 (94-638)	0.009
<b>BUN (mg/dL)</b>	32 (6-160)	27 (6-160)	39 (12-144)	0.033
<b>Urea (mg/dL)</b>	68 (12-342)	57 (12-342)	83.5 (26-308)	0.028
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1.8 (0.2-9.2)	1.6 (0.3-5.8)	1.8 (0.2-9.2)	0.69
<b>Sodio (mmol/L)</b>	135 (127-150)	136 (127-150)	131 (127-144)	0.05
<b>Potasio (mmol/L)</b>	3.9 (2.8-5.8)	4.2 (3.1-5.7)	3.9 (2.8-5.8)	0.072
<b>BT (mg/dL)</b>	0.7 (0.2-4.8)	0.85 (0.2-4.8)	0.6 (0.2-2.8)	0.076
<b>APACHE II (puntos)</b>	19 (6-70)	14 (6-32)	26 (12-70)	0.0001
<b>SAPS II (puntos)</b>	48 (6-92)	35 (11-68)	61 (6-92)	0.0001
<b>SOFA (puntos)</b>	8 (2-15)	5 (2-15)	8 (3-14)	0.0001
<b>Diuresis (mL/día)</b>	1000 (0-4980)	1200 (0-4980)	1000 (0-3790)	0.049
<b>Hospitalización (días)</b>	8 (1-49)	11 (2-49)	6 (1-29)	0.004

Abreviaciones: FC: frecuencia cardiaca, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, FR: frecuencia respiratoria, FiO2: fracción inspirada de oxígeno, PaO2: presión arterial de oxígeno, SatVO2: saturación venosa de O2, PAO2/FiO2: relación entre la presión arterial y saturación arterial de oxígeno, BT: bilirrubina total.

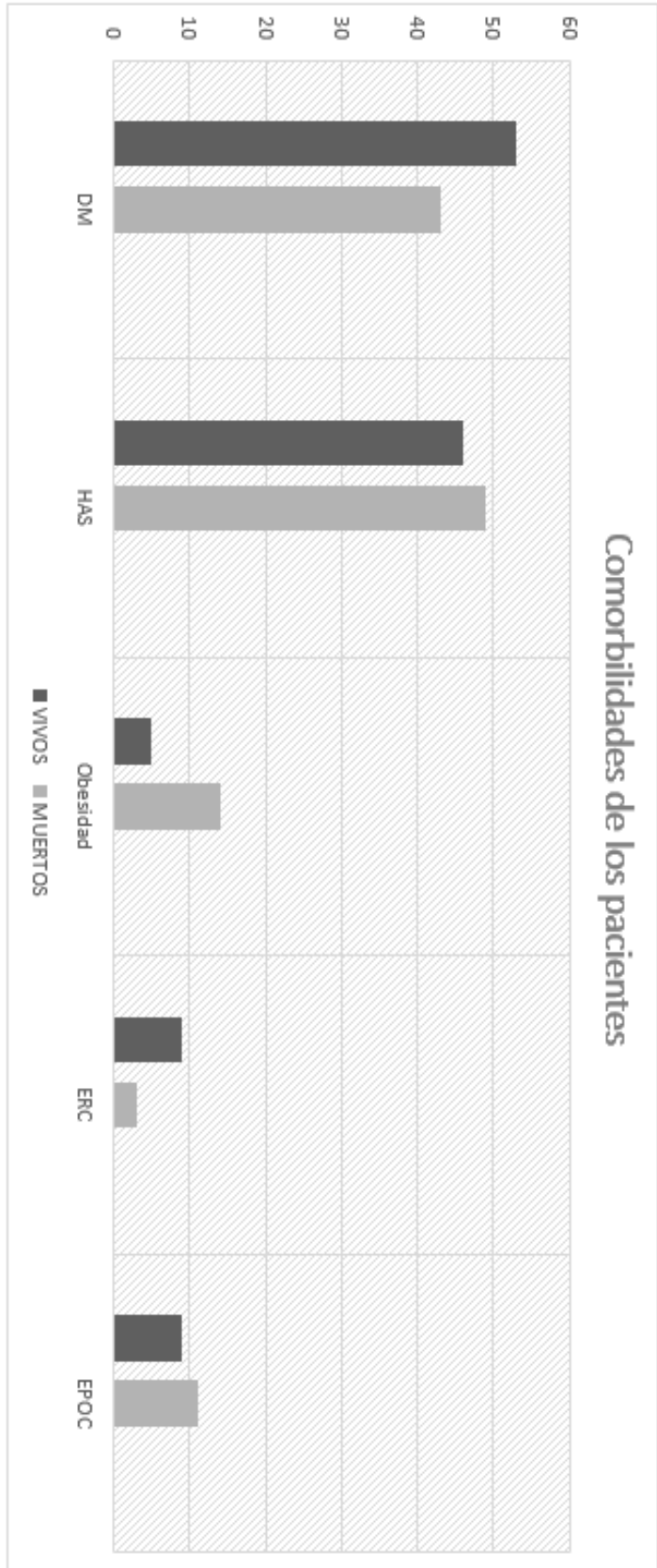


**Tabla 2.** Comparación entre las comorbilidades, el exceso de base y el origen del foco infeccioso de acuerdo a mortalidad

	<b>Total (137, 100%)</b>	<b>Vivos (70, 51.1%)</b>	<b>Muertos (67, 48.9%)</b>	<b>p</b>
<b>Género (mujer/hombre)</b>	65(47.4)/72(52.6)	23(32.9)/47(67.1)	42 (62.7)/25(37.3)	0.0001
<b>DM</b>	96 (70.1)	53 (75.7)	43 (64.2)	0.14
<b>HAS</b>	95 (69.3)	46 (65.7)	49 (73.1)	0.34
<b>Obesidad</b>	19 (13.9)	5 (7.1)	14 (20.9)	0.02
<b>ERC</b>	12 (8.8)	9 (12.9)	3 (4.5)	0.08
<b>EPOC</b>	20 (14.6)	9 (12.9)	11 (16.4)	0.55
<b>Exceso de base (&lt;4 mmol/L)</b>	129 (94.2)	62 (88.6)	67 (100)	0.004
<b>VMI</b>	55 (40.1)	37 (55.2)	18 (25.7)	0.0001
<b>Foco infeccioso</b>				
<b>1. Urinario</b>	71 (51.8)	43 (61.4)	28 (41.8)	0.145
<b>2. Pulmonar</b>	25 (18.2)	8 (11.4)	17 (25.4)	
<b>3. Abdominal</b>	20 (14.6)	10 (14.3)	10 (14.9)	
<b>4. Urinario y pulmonar</b>	11 (8)	5 (7.1)	6 (9)	
<b>5. Abdominal y pulmonar</b>	10 (7.3)	4 (5.7)	6 (9)	
<b>Cultivo</b>				
<b>1. Sin desarrollo</b>	81 (59.1)	38 (54.3)	43 (64.2)	0.019
<b>2. <i>E. coli</i></b>	18 (13.1)	12 (17.1)	6 (9)	
<b>3. <i>E. Coli</i> BLEE</b>	12 (8.8)	8 (11.4)	4 (6)	
<b>4. <i>Candida Albicans</i></b>	14 (10.2)	5 (7.1)	9 (13.4)	
<b>5. <i>Enterococcus faecalis</i></b>	3 (2.2)	0	3 (4.5)	
<b>6. <i>Pseudomonas</i></b>	3 (2.2)	3 (4.3)	0	
<b>7. <i>Enterobacter Cloacae</i></b>	2 (1.5)	0	2 (3)	
<b>8. Otros</b>	4 (2.9)	4 (5.7)	0	

Abreviaciones: DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VMI: ventilación mecánica invasiva.

## Comorbidades de los pacientes



**Tabla 3.** Modelos de regresión logística de los factores predictores de mortalidad

A. Modelo de regresión logística que incluye el exceso de base para predecir mortalidad

	<b>B</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Wald</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Exceso de base (&lt; -4)</b>	-0.083	0.92	2.17	0.141
<b>SatvO2</b>	0.042	1.043	5.4	0.02
<b>APACHE II</b>	0.157	1.171	11.8	0.001
<b>SAPS II</b>	0.09	1.093	12.8	0.0001
<b>SOFA</b>	-0.422	0.656	10.9	0.001
<b>Constante</b>	-8.4	0	17.1	0.0001

B. Modelo de regresión logística para predecir mortalidad sin exceso de base

	<b>B</b>	<b>OR (IC95%)</b>	<b>Wald</b>	<b>Valor de p</b>
<b>SatvO2</b>	0.038	1.038	4.3	0.04
<b>APACHE II</b>	0.142	1.153	12.6	0.001
<b>SAPS II</b>	0.085	1.089	13	0.0001
<b>SOFA</b>	-0.372	0.690	10.3	0.001
<b>Constante</b>	-6.942	0	16.7	0.0001

Abreviaciones. R cuadrada de Nagelkerke: 0.549. B. R cuadrada de Nagelkerke: 0.536.

Abreviaciones: SatvO2: saturación venosa de O<sub>2</sub>.



## 16 Discusión

En nuestro estudio el exceso de base menor a  $-4$  mmol/L fue diferente entre los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron ( $p=0.004$ ). Al momento de hacer un modelo de regresión logística para explicar qué factores predecían muerte como variable dependiente, los siguientes predictores entraron al modelo: exceso de base, SatvO<sub>2</sub>, APACHE II, SAPS II y SOFA. Todas estas variables mostraron una correlación directa con la mortalidad (excepto la escala SOFA, ya que se trata de una escala invertida). Sin embargo, posteriormente se realizó un modelo de regresión logística para explicar que factores explicaban de manera independiente mortalidad, y el exceso de base no entró al modelo. Por lo que concluimos que el exceso de base menor a  $-4$  mmol/L no predice de manera independiente mortalidad.

El exceso de base se describe como la cantidad de iones de hidrógeno que se requieren para corregir el pH de la sangre a un rango normal y se calcula utilizando el pH de la sangre y PaCO<sub>2</sub>. El rango normal para el exceso de base es entre  $-2$  y  $+2$  mmol por litro de sangre. El "exceso de base" es un número calculado que cuantifica la anormalidad metabólica, por lo que puede ser un mejor indicador clínico para la evaluación global del estado metabólico ácido-base.

Un exceso de base "negativo" significa que las reservas de  $\text{HCO}_3$  están agotadas. Sin embargo, el exceso de base no indica si la retención o el agotamiento de  $\text{HCO}_3$  es patológica o compensatoria para trastornos respiratorios de larga duración.

El choque séptico se asocia a alta morbimortalidad a nivel mundial. Así mismo, puede provocar alteraciones metabólicas y fisiológicas. La identificación temprana y corrección de alteraciones metabólicas significativas son uno de los componentes clave en el manejo de pacientes críticos. El lactato sanguíneo y el déficit de la base arterial (BD) son los marcadores circulantes más utilizados de la acidosis metabólica sistémica. En nuestro estudio, los niveles de lactato fueron diferentes entre los pacientes que murieron y los que no ( $p=0.021$ ). Sin embargo, el lactato no entró como factor predictivo de mortalidad en sepsis en nuestro modelo de regresión logística. Por el contrario, el exceso de base  $> -4$  mmol/L, sí difirió entre ambos grupos ( $p=0.004$ ) y entró al modelo de regresión de forma dependiente (no independiente).

Múltiples estudios han validado la utilidad del lactato en sangre y del exceso de base en pacientes con choque séptico como marcadores de gravedad, como criterios de valoración de la reanimación, como medios para controlar la eficacia del tratamiento y como predictores del resultado.

Estudios previos han sugerido que la elevación del exceso de base arterial ( $\geq 4$  mEq / L) al ingreso puede ser un predictor confiable de disfunción, morbilidad y mortalidad de múltiples órganos.<sup>10</sup>

Por ejemplo, en un estudio publicado por Hajjar *et al* evaluaron a 1,129 pacientes oncológicos críticamente enfermos con sepsis o choque séptico y reportaron que un exceso de base  $< -2.3$  era un predictor independiente de mortalidad en la unidad de terapia intensiva. Así mismo, reportaron que un lactato  $> 1.9$  mmol/L era un predictor independiente de mortalidad. Por lo que ellos recomendaron, que los niveles de lactato y el exceso de base son dos marcadores a los cuáles se les debe de prestar atención y se deberían de solicitar de manera rutinaria en todas las unidades de cuidados intensivos<sup>32</sup>. En nuestro estudio, los niveles de lactato fueron diferentes entre los pacientes que se murieron y los que no (6.4 vs 3.5,  $p=0.021$ ). Sin embargo el lactato no entró al modelo de regresión logística.

De igual manera, en un estudio publicado por Arayici *et al* se estudiaron a neonatos con diagnóstico de sepsis y se encontró que los valores de exceso de base eran significativamente menores en pacientes sépticos que en pacientes sanos ( $p<0.01$ ); además reportaron que un exceso de base  $< -5$  mmol/L fue un buen valor de corte para predecir sepsis, con una sensibilidad de 75%, especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 86% y valor predictivo negativo de 84%, respectivamente<sup>33</sup>.

En un estudio publicado por Pongmanee *et al* hicieron mediciones de lactato sérico, exceso de base y anión gap en una cohorte de pacientes con diagnóstico de choque séptico. Demostraron que en los pacientes con choque séptico, el lactato y en anión gap tuvieron una correlación fuerte, por lo tanto concluyeron que estos dos biomarcadores pueden ser utilizados de manera intercambiable para ayudar a determinar de manera más temprana la probabilidad de choque séptico<sup>13</sup>. Sería interesante, medir el anión gap de nuestros pacientes, para correlacionarlo con los niveles de lactato, y ver si podemos reproducir este estudio.

Existen ciertas puntuaciones que nos ayudan a predecir mortalidad en sepsis. Por ejemplo, se encuentra el APACHE II el cuál evalúa ciertos parámetros como el nivel de bicarbonato sérico, creatinina sérica, sodio, potasio, entre otros al ingreso y predice mortalidad. En nuestro estudio, el score APACHE II fue diferente entre los pacientes que se murieron y los que no (26 vs 14,  $p=0.0001$ ). De igual manera, el score de APACHE II entro como predictor independiente de mortalidad en nuestro modelo de regresión logística (B 0.142, OR 1.153,  $p= 0.001$ ). En un estudio previo publicado por Sadaka *et al* reportaron que el score APACHE II tuvo una buena correlación con mortalidad hospitalaria<sup>34</sup>.

De igual manera, la puntuación SAPS II se utiliza en pacientes con diagnóstico de sepsis para predecir mortalidad. Abarca ciertas variables, entre ellas el nivel de

bicarbonato y potasio sérico. En nuestro estudio, esta puntuación fue estadísticamente significativo entre el grupo de pacientes que murió y aquellos que no ( $p= 0.0001$ ). En un estudio previo publicado, reportaron que este puntaje predecía mortalidad intrahospitalaria, y que de hecho comparado con la puntuación APACHE II, no existió diferencia significativa en su capacidad predictiva ( $p= 0.501$ )<sup>36</sup>. Ambas puntuaciones, entraron al modelo de regresión logística como predictores de mortalidad en sepsis.

## 17 Recomendaciones

Es importante mencionar que para este estudio no se incluyeron pacientes con sospecha o confirmados de infección por SARS-CoV2, ya que la recolección de datos se hizo antes del inicio de la pandemia; sin embargo, el exceso de base y el lactato serían variables importantes de estudio en el futuro de sepsis viral, ya que los virus son microorganismos intracelulares obligatorios que viven dentro de las células, utilizando componentes del sistema de generación de ácidos nucleicos y proteínas del huésped para replicarse y desencadenar la destrucción celular que conduce a enfermedades. La fisiopatología de las infecciones virales puede atribuirse a la degeneración y necrosis celular de las células infectadas, lo que conduce a respuestas inflamatorias locales y sistémicas.<sup>35, 36</sup> Ya que los pacientes con choque séptico secundario a sepsis viral por SARS-CoV2 aún no se conoce a la perfección su comportamiento y es un virus que a pesar del desarrollo de la vacuna, seguirá entre nosotros y deberemos desarrollar herramientas para la disminución de mortalidad e incidir directamente en el pronóstico.

A pesar de que se excluyeron pacientes con enfermedad renal crónica con tratamiento sustitutivo, si se permitió la inclusión de pacientes con esta patología en estadio prediálisis (KDIGO 1 a 4) y esto puede afectar el exceso de base, ya que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una capacidad disminuida de eliminación de ácido y, por lo tanto, desarrollan acidosis metabólica leve. El bicarbonato bajo o normal es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal y los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tienen niveles de bicarbonato en plasma que serán altos después

de la diálisis y luego disminuirán a los niveles de prediálisis en 48 horas, por lo que sería importante agregar la enfermedad renal crónica en cualquier estadio como criterio de exclusión, no así los pacientes con lesión renal aguda.<sup>6</sup>

De la misma manera, este estudio al comprobar que la medición del exceso de base al ingreso o al momento del diagnóstico de choque séptico no predijo de manera independiente la mortalidad, no así con el aclaramiento del exceso de base, que esto nos indicaría la corrección del exceso de base y esto compararlo con el aclaramiento de lactato.

## 18 Conclusión

El exceso de base  $< -4$  mmol/L no predijo de manera independiente mortalidad por sepsis. Sin embargo, si fue diferente entre los grupos que murieron y los que no. Los niveles de lactato si fueron diferentes entre ambos grupos, sin embargo no entraron al modelo de regresión logística. Las escalas de predicción de mortalidad en sepsis APACHE II, SAPS II y SOFA predicen de manera independiente mortalidad en sepsis. Por lo tanto, es de suma importancia tomar ciertos marcadores como exceso de base y lactato y calcular de manera temprana las escalas predictivas de mortalidad APACHE II, SAPS II y SOFA en todos los pacientes que ingresen con diagnóstico de sepsis para valorar su riesgo de mortalidad.



## 19 Bibliografía

1. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34: 15-21.
2. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 2018;319: 62-75.
3. Carrillo R, Carrillo JR, Carrillo LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77: 301-308.
4. Gorordo-Deslol LA. Sepsis: el enemigo oculto entre líneas. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2017;55(4): 423.
5. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369(18): 1726- 1734.
6. Jeremy Juern, Vikram Khatri, John Weigelt. Base excess: A review. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73: 27-32.
7. Ashfaq Hasan. *Handbook of Blood Gas/Acid-Base Interpretation*. 2ª edición. Editorial Springer. Londres 2013. Página 215.
8. Mark Ranson, Donna Pierre. *Arterial Blood Gas Interpretation A case study approach*. m&k Publishing. Escocia, 2016. Pp 9-10.
9. John J Marini, David J Dries. *Critical Care Medicine. The Essentials and more*. 5ª edición. Wolters Kluwer. China, 2019. Pp 278-279.
10. Abdul-Malak O, Vodovotz Y, Zaaqoq A, et al. Elevated Admission Base Deficit Is Associated with a Complex Dynamic Network of Systemic Inflammation Which

Drives Clinical Trajectories in Blunt Trauma Patients. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7950374. doi:10.1155/2016/7950374

11. Kenrick Berend. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. *N Engl J Med* 2018; 378: 1419-28.
12. E Montassier et al. Base excess is an accurate predictor of elevated lactate in ED septic patients. *American Journal of Emergency Medicine* (2012) 30, 184-187.
13. Pongmanee and Vattanavanit. Can base excess and anion gap predict lactate level in diagnosis of septic shock?. *Open Access Emergency Medicine* 2018;10 1-7.
14. Sinert R, Zehtabchi S, Bloem C, et al. Effect of normal saline infusion on the diagnostic utility of base deficit in identifying major injury in trauma patients. *Acad Emerg Med.* 2006;13: 1269-1274.
15. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care.* 2003;7(4):R60. doi:10.1186/cc2333.
16. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 2006;10: R22.
17. FitzSullivan E, Salim A, Demetriades D, Asensio J, Martin MJ. Serum bicarbonate may replace the arterial base deficit in the trauma intensive care unit. *Am J Surg* 2005;190(6): 941-946.
18. Masevicius FD, Rubatto Birri PN, Risso Vazquez A, Zechner FE, Motta MF, Valenzuela Espinoza ED, et al. Relationship of at admission lactate, unmeasured

- anions, and chloride to the outcome of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2017;45(12):e1233-e1239.
19. García CG et al. Aclaramiento del déficit de base en choque séptico. *Med Crit* 2019;33(6): 298-304.
20. Kellum JA. Clinical review: Reunification of acid-base physiology. *Critical Care* 9.5 (2005): 500-507.
21. Jesús Salvador Sánchez Díaz et al. Interpretation of Gasometrias: New Solutions Before Old Paradigms. *EC Anaesthesia* 4.5 (2018): 155-168.
22. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent J-L, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–810.
23. Luciano Gattinoni et al. Understanding lactatemia in human sepsis: potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(5): 582-589.
24. Matthew W Semler, Mervyn Singer. Deconstructing hiperlactatemia in sepsis using ScvO<sub>2</sub> and base déficit. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(5): 526-527.
25. Palma LC, Ferreira GF, Amaral A, Brauer L, Azevedo LCP, Park M. Acidosis and mortality in severe sepsis and septic shock evaluated by base excess variation. *Crit Care*. 2003;7(Suppl 3):P39. doi:10.1186/cc2235.

26. Hajjar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, Fukushima JT, Hoff PM, Vincent JL, et al. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics*. 2011;66(12):2037-2042.
27. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg*. 2003;185(5):485-491.
28. Zante B, Reichenspurner H, Kubik M, Kluge S, Schefold JC, Pfortmueller CA. Base excess is superior to lactate-levels in prediction of ICU mortality after cardiac surgery. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205309.
29. Seo MH, Choa M, You JS, et al. Hypoalbuminemia, Low Base Excess Values, and Tachypnea Predict 28-Day Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock Patients in the Emergency Department. *Yonsei Med J*. 2016;57(6):1361–1369. doi:10.3349/ymj.2016.57.6.1361
30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287
31. EP Plata-Menchaca, R Ferrer. Life-support tolos for improving performance of the Surviving Sepsis Campaign Hour 1-bundle. *Med Intensiva*. 2018;42(9): 547-550.
32. Hajjar, L. A., Vincent, J. L., Galas, F. R. B. G., Almeida, J. P., Jatene, F. B., Bueno, P. et al (2011). Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Critical Care*, 15(2), 1-31.
33. Arayici, S., Şimşek, G. K., Canpolat, F. E., Oncel, M. Y., Uras, N., Oguz, S. S. (2019). Can Base Excess be Used for Prediction to Early Diagnosis of Neonatal Sepsis in

Preterm Newborns?. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 11(1).

34. Sadaka, F., Ethmane Abou El Maali, C., Cytron, M. A., Fowler, K., Javaux, V. M., O'Brien, J. (2017). Predicting mortality of patients with sepsis: A comparison of APACHE II and APACHE III scoring systems. *Journal of Clinical Medicine Research*, 9(11), 907.
35. Amin P, Amin V. Viral Sepsis. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015*. 2015;2015:37-59.
36. Li H, Liu L, Zhang D y col. SARS-CoV-2 y sepsis viral: observaciones e hipótesis. *Lancet* . 2020; 395 (10235): 1517-1520.

## 20 Anexos

### Anexo 1.

ACTIVIDAD FEBRERO 2019 FEBRERO 2020	Feb-mar 19	Abr-May 19	Jun-Jul 19	Ago-Sep 19	Oct-Nov 19	Dic 19-Ene 20	Feb-Mar 20	Abr-May 20	Jun-Jul 20	Ago-Sep 20	Act-Nov 20	Dic 20-Ene 21	Feb 21
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR													
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA													
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO HASTA PRESENTACIÓN													
REVISIÓN DEL PROTOCOLO POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN													
REGISTRO DEL NÚMERO DE PROTOCOLO													
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN													
ANÁLISIS DE RESULTADOS													
PRESENTACIÓN FINAL DEL TRABAJO													

Anexo 2.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre completo:	No. Expediente
Nombre del médico que informa:	
Nombre del procedimiento:	
Usted presenta una situación clínica que precisa la realización de un estudio de perfil lipídico por el siguiente diagnóstico:	
Ante la misma, se le va a administrar un medicamento. Dicho uso implica el seguimiento de un protocolo estricto para control y seguimiento de riesgo cardiovascular.	
Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informando a ampliar la información si usted así lo desea.	
<p>Declaración de la paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• He recibido información acerca de los aspectos indicados en los apartados previos, así como las alternativas diferentes al procedimiento si las hubiera.</li> <li>• Estoy satisfecho (a) con la información recibida, he aclarado mis dudas y sé que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y sin que ello suponga un deterioro de la calidad de la asistencia recibida.</li> </ul>	
Fecha y firma del médico que informa	Fecha y firma de la paciente
En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma	En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma





#### Anexo 4. Puntuación APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0,5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0,5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3	Enfermedad crónica:							
65 - 74	5	Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							
≥ 75	6	Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							
		Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							
		Renal: diálisis crónica							
		Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos							

Anexo 5. Escala SOFA (*Sequential sepsis-related organ failure assessment*)

<b>Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment (SOFA) Score</b>					
System	0	1	2	3	4
Respiration PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets, x10 <sup>3</sup> /uL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin, mg/dL (umol/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)
Cardiovascular	MAP ≥70mmHg	MAP <70mmHg	Dopamine <5 or Dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1 - 15 or Epinephrine ≤0.1 or Norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or Epinephrine >0.1 or Norepinephrine >0.1
CNS GCS Score	15	13 - 14	10 -12	6 - 9	<6
Renal Creatinine, mg/dL (umol/L) Urine Output, mL/d	<1.2 (110)	1.2 - 1.9 (110 - 170)	2.0 - 3.4 (171 - 299)	3.5 - 4.9 (300 - 440) <500	>5.0 (440) <200
*Catecholamine Doses = ug/kg/min for at least 1hr					

## Anexo 6. SAPS II Score

Variable		Points	
<b>Age, years</b>		<40	0
		40-59	7
		60-69	12
		70-74	15
		75-79	16
		≥80	18
<b>Heart rate</b>	Worst value in 24 hours; if patient has had both cardiac arrest (11 points) and extreme tachycardia (7 points), assign 11 points	<40	11
		40-69	2
		70-119	0
		120-159	4
		≥160	7
<b>Systolic BP, mm Hg</b>	Worst value in 24 hours	<70	13
		70-99	5
		100-199	0
		≥200	2
<b>Temperature ≥39°C (102.2°F)</b>	Highest temperature in 24 hours	No	0
		Yes	3
<b>GCS</b>	Lowest value in 24 hours; if patient is sedated, use estimated GCS before sedation	14-15	0
		11-13	5
		9-10	7
		6-8	13
		<6	26
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, if on mechanical ventilation or CPAP</b>	Lowest value in 24 hours; if patient was extubated <24 hours ago, use lowest value while on mechanical ventilation	<100 mm Hg/% (13.3 kPa/%)	11
		100-199 mm Hg/% (13.3-26.5 kPa/%)	9
		≥200 mm Hg/% (26.6 kPa/%)	6
		Not on mechanical ventilation or CPAP within the last 24 hours	0
<b>BUN, mg/dL (serum urea, mmol/L)</b>	Highest value in 24 hours	BUN <28 or urea <10	0
		BUN 28-83 or urea 10-29.6	6
		BUN ≥84 or urea ≥30	10
<b>Urine output, mL/day</b>	If patient in ICU <24 hours, calculate for 24 hours (e.g. if 1 L in 8 hours, then mark 3 L in 24 hours)	<500	11
		500-999	4
		≥1,000	0
<b>Sodium, mEq/L or mmol/L</b>	Worst value in 24 hours	<125	5
		125-144	0
		≥145	1
<b>Potassium, mEq/L</b>	Worst value in 24 hours	<3.0	3
		3.0-4.9	0
		≥5.0	3
<b>Bicarbonate, mEq/L</b>	Lowest value in 24 hours	<15	6
		15-19	3
		≥20	0
<b>Bilirubin</b>	Highest value in 24 hours	<4.0 mg/dL (<68.4 μmol/L)	0
		4.0-5.9 mg/dL (68.4-102.5 μmol/L)	4
		≥6.0 mg/dL (≥102.6 μmol/L)	9
<b>WBC, x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	Worst value in 24 hours	<1.0	12
		1.0-19.9	0
		≥20.0	3
<b>Chronic disease</b>		None	0
		Metastatic cancer	9
		Hematologic malignancy	10
		AIDS	17
<b>Type of admission</b>	Scheduled surgical = surgery scheduled ≥24 hours in advance	Scheduled surgical	0
		Medical	6
	Medical = no surgery within one week of admission	Unscheduled surgical	8
		Unscheduled surgical = surgery scheduled ≤24 hours in advance	

Mortalidad intrahospitalaria, % =  $e^x / 1 + e^x$

donde  $x = -7.7631 + 0.0737 \times (\text{SAPS II Score}) + 0.9971 \times [\ln(\text{SAPS II Score} + 1)]$