

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**“VALOR DEL DIFERENCIAL VENOSO ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO
COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN SEPSIS SEVERA EN EL HOSPITAL
BELÉN MINSA DE TRUJILLO PERIODO 2013-2014”**

Proyecto de tesis para optar el título de médico cirujano

AUTOR: EDSON ABAD MOZO MIRANDA

ASESOR: DR. MIGUEL IBAÑEZ RELUZ

Trujillo – Perú

2015

MIEMBROS DEL JURADO

.....
Dr. LUIS SANCHEZ BARDALES
PRESIDENTE:

.....
Dra. KAREN DIAZ PAZ
SECRETARIO:

.....
Dr. MIGUEL VERAU GUTIERREZ
VOCAL:

ASESOR:
DR. MIGUEL ANGEL IBAÑES RELUZ

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño:

A ti **DIOS** que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa.

Con mucho cariño principalmente a mis padres: **ABAD Y ANA MARIA**; que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Gracias por todo papá y mamá por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre han estado apoyándome y brindándome todo su amor, por todo esto les agradezco de todo corazón el que estén conmigo a mi lado.

A mi hermano **MARIO** gracias por estar conmigo y apoyarme incondicionalmente hasta el día de hoy, te quiero mucho hermanito.

A mi tesoro **SANDRA** que llego a mi camino hace poco y sin embargo me ayudaste hasta donde te era posible, mostrándome mucho amor, gracias mi vida.

AGRADECIMIENTO

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo:

Al Dr. Miguel Ángel Ibañez Reluz, asesor del presente trabajo, por su apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis.

A todos los que nunca dudaron que este día llegaría: a mis abuelos: Saturnina Ayma Ñaccha, Isabel Merma; tíos: José Mozo Ayma, Sonia Mozo Ayma, Grimaldina Mozo Ayma, Gabriel Mozo Ayma, Silvia Chura Merma, Angélica Miranda Merma, Richard Chura Merma; primos: Jose Angel Loayza Mozo, Juan Carlos Loayza Mozo, Ammeris Mozo Quispe, Senni Anais Mozo Quispe, Nataly Chaska Mozo Quispe, Alely Cielo mozo Quispe ¡los quiero!

En especial a una familia que durante siete años fueron una gran amistad y me apoyaron por sobre todas las dificultades: Fiorella Lilian Rivera Inga, Fanor Robert Rivera Inga, Greysi Rivera Inga, yomar rivera inga, ah ellos un agradecimiento muy especial y que la amistad continúe por siempre.

Y por sobretodo agradecer a mis padres y hermano por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida. Por darme la oportunidad de estudiar esta carrera. Y por estar conmigo incondicionalmente durante estos años brindándome su comprensión, paciencia y el ánimo requerido; ¡los amo!

Edson Abad Mozo Miranda

TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DE	
DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTO	2
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
I. INTRODUCCION	6
II. MATERIAL Y MÉTODOS:	14
III. RESULTADOS	20
IV. DISCUSION:	29
V. CONCLUSIONES	32
VI. SUGERENCIAS	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
ANEXOS:	39

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono tiene valor como predictor de mortalidad en sepsis severa en el Hospital Belén de Trujillo.

Material y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, observacional, en 120 pacientes con sepsis severa. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se aplicó el test de chi cuadrado y área bajo la curva.

Resultados: El mejor punto de corte del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad fue 6 correspondiéndole una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 85%, 80%, 68%, 91%; respectivamente. El área bajo la curva fue de 0.84.

Conclusiones: El punto de corte de 6 del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono ofrece el mejor perfil predictivo con gran significancia estadística para mortalidad en sepsis severa. El área bajo la curva calculada le confiere exactitud intermedia.

Palabras Claves: Diferencial venoso arterial, dióxido de carbono, mortalidad, sepsis severa

ABSTRACT

Objective: Determine if venous arterial gap of carbon dioxide has value to predict mortality in severe sepsis at Trujillo Belen Hospital.

Material and methods: Retrospective, observational, diagnosis test study to apply in 120 patients with severe sepsis. We calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive value to mortality in acute coronary syndrome. We calculated the chi square test and the area under the curve.

Results: The best cut off value to venous arterial gap of carbon dioxide to predict mortality in severe sepsis was 6 and sensitivity, specificity, positive and negative predictive value was 85%, 80%, 68%, 91%; respectively. The under the curve area were 0.84.

Conclusions: The best cut off value of venous arterial gap of carbon dioxide were 5 and this offers the better predictive value with a great statistical significance to mortality in severe sepsis. The under the curve area offer an intermediate degree of exactitude.

Keywords: Venous arterial gap, carbon dioxide, mortality, severe sepsis.

I. INTRODUCCION

1.1. Marco Teórico:

La sepsis es una importante causa de mortalidad y morbilidad especialmente cuando evoluciona a shock séptico y disfunción multiorgánica. Desde un punto de vista clínico, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se define por la presencia de fiebre o hipotermia, taquicardia, polipnea y alteración de los leucocitos circulantes (leucocitosis, leucopenia o desviación izquierda)^{1,2}.

Cuando esta respuesta es producida por una infección se plantea el diagnóstico de sepsis, y si ésta se asocia a disfunción de órganos, el cuadro se cataloga como una sepsis severa, la cual conlleva una elevada morbimortalidad. El shock séptico es la forma de presentación más grave de la sepsis y se produce cuando la sepsis se asocia a hipotensión e hipoperfusión tisular. Para la sepsis severa la tasa de mortalidad alcanza hasta 28-32%, mientras que en el shock séptico, ésta llega a valores de 50-60%³⁻⁵.

El shock se define por la presencia de hipoperfusión e hipoxia tisular. En la sepsis normalmente existe un aumento en el consumo y por ende, en la demanda de oxígeno (VO₂). El estado de shock se produce cuando el sistema circulatorio no es capaz de satisfacer esta mayor demanda con un aumento proporcional del transporte de oxígeno (DO₂). Este desbalance DO₂ / VO₂ determina disoxia tisular, la cual puede ocurrir a nivel global o regional⁶⁻⁸.

A nivel global la hipoperfusión puede darse aun cuando el DO₂ esté aumentado respecto a los valores basales, e incluso sin presencia de hipotensión. A nivel regional la hipoperfusión puede comprometer selectivamente algunos órganos debido a redistribución de flujos desde la circulación esplácnica y periférica hacia otros

territorios, o puede comprometer selectivamente a algunos tejidos o células cuando existe una alteración en la microcirculación^{9, 10}.

Diversos mecanismos contribuyen a la hipotensión e hipoperfusión asociadas al shock séptico: hipovolemia, hiporeactividad vascular, disfunción miocárdica, y disfunción microcirculatoria. La hipovolemia se produce tanto por pérdida absoluta de fluidos hacia el extravascular, como por una hipovolemia relativa producto de un aumento en la capacitancia venosa, lo cual determina una disminución del volumen circulante efectivo^{11, 12}.

La hiporeactividad vascular se produce en respuesta a la sobreproducción de óxido nítrico. La disfunción miocárdica es explicada por la liberación de diversos productos inflamatorios con capacidades cardiodepresoras, así como por disfunción celular de los miocardiocitos. Finalmente, la disfunción microcirculatoria podría estar explicada por alteraciones del endotelio, adhesión excesiva de plaquetas y leucocitos a la superficie endotelial^{13, 14}.

Clínicamente, el shock séptico puede tener presentaciones muy variables: típicamente se observa un estado hiperdinámico, con aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, mientras que la resistencia vascular sistémica está disminuida. Sin embargo, hasta un tercio de los pacientes puede presentarse con estados hipodinámicos, definidos como un índice cardíaco $< 2,5$ l/min/m². Independiente del gasto cardíaco cuando se estudia mediante ecocardiografía la función cardíaca de los pacientes con shock séptico en la etapa inicial, más de la mitad de los pacientes presenta una fracción de eyección disminuida^{15, 16}.

La capacidad de extracción de O₂ por los tejidos está determinada por el balance entre el flujo sanguíneo microvascular y la demanda de oxígeno regional, adaptándose el gasto cardíaco a ésta última. Cuando la entrega de oxígeno falla en un nivel crítico, el consumo de oxígeno empieza a disminuir, desarrollándose anaerobiosis. Las medidas terapéuticas destinadas a revertir el metabolismo

anaeróbico han demostrado reducir la duración de la hospitalización, la disfunción de órganos y la mortalidad. Por ello muchos clínicos optan por una aproximación titulada individualmente y basada en el análisis integrado de pruebas complementarias globales y regionales para una completa comprensión de su fisiopatología hemodinámica¹⁷⁻¹⁹.

La reanimación por metas tempranas en el paciente con choque séptico es bien conocida; dirigida por parámetros como la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) y la optimización de otros parámetros como la presión venosa central (PVC), presión arterial media (PAM) mejora el pronóstico del paciente séptico. Sin embargo, estos parámetros no son suficientes para valorar el estado de la microcirculación y la disfunción mitocondrial. Existen diversos dispositivos que pueden valorar la microcirculación como la tonometría gástrica o la capnografía sublingual, sin embargo son métodos no disponibles en todas las Unidades de Terapia Intensiva^{20, 21}.

Han transcurrido casi dos décadas desde que se describió que el shock se asociaba a un incremento de la pCO₂ tisular y venosa. Se postula que la hipercapnia venosa ocurriría al ser tamponados los hidrogeniones producidos por el metabolismo anaerobio, para mantener el equilibrio ácido-base en células con un potencial redox disminuido. Así como la pCO₂ arterial depende de la ventilación alveolar y del intercambio gaseoso pulmonar, la pCO₂ venosa depende del flujo circulatorio y no necesariamente de la hipoxia hipoxémica, correlacionándose inversamente al gasto cardiaco en falla circulatoria²²⁻²⁴.

Se ha descrito una correlación inversa entre el gradiente venoso arterial de dióxido de carbono y el gasto cardiaco en pacientes adultos que padecen una sepsis o durante su recuperación de cardiocirugía. En adultos una gradiente elevada se asocia a persistencia del metabolismo anaeróbico en pacientes con shock séptico y a complicaciones postoperatorias en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, aún con metas de reanimación cumplidas. Concordantemente se ha propuesto un rol para este

gradiente en guiar la terapia de reanimación, de manera complementaria a la saturación venosa central de oxígeno^{25, 26}.

Un gradiente amplio puede explicarse por un aumento de la PCO₂ venosa secundaria a disminución de gasto cardíaco condicionando hipoperfusión tisular; a un aumento en la producción de CO₂ secundario a la amortiguación de iones hidrógeno por exceso de bicarbonato y al aumento en la producción de CO₂. En el caso de choque séptico el factor más importante es la hipoperfusión tisular la condicionante de una amplia diferencia de CO₂ venoso y arterial^{27, 28}.

Existe la posibilidad de observar saturaciones venosas superiores de 70% y un gradiente elevado. En este contexto el suministro de oxígeno puede estar aparentemente adaptado a la capacidad de extracción de O₂ del tejido, aunque la perfusión del mismo siga siendo insuficiente como para depurar el CO₂ acumulado y produciendo así alteraciones en el metabolismo. Dado que el incremento de CO₂ del tejido durante la hipoperfusión también es acompañado por un aumento en el CO₂ venoso podemos argumentar que centrarse exclusivamente en el valor de ScvO₂ mayor de 70%, puede ser insuficiente para guiar la terapia en el paciente séptico, mientras que el gradiente es un parámetro que puede reconocer al paciente que aún no ha sido reanimado adecuadamente^{29, 30}.

La reanimación de pacientes con saturación venosa combinando con el gradiente de CO₂ podrá identificar a este grupo de pacientes que cursan con hipoperfusión tisular pese a que los parámetros hemodinámicos estén dentro de la normalidad. De igual forma, es posible que exista un grupo de pacientes no respondedores a la reanimación de metas tempranas y que se identifica de forma tardía a través de un marcador de hipoperfusión persistente como puede ser el gradiente de CO₂^{31, 32}.

1.2 Antecedentes

Troskot R, et al (Croacia, 2011); llevaron a cabo una investigación con la finalidad de investigar los cambios del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono y su valor pronostico en la supervivencia de pacientes con sepsis severa o shock séptico a en 71 pacientes con una edad media de 67 años observando una mortalidad global de 65% y que el gradiente mayor a 6 resulto un predictor de mortalidad y pronostico desfavorable en aquellos pacientes no expuestos a ventilación mecánica OR : 4.33 $p < 0.05$; superior incluso que la saturación venosa central de oxígeno; mientras que esta asociación no fue verificada en el grupo de pacientes no tributarios de ventilación mecánica OR: 1.25 $p < 0.05$. No se encontró correlación entre el índice cardiaco y la magnitud del diferencial venoso arterial ($p > 0.05$)³³.

Díaz F, et al (Chile, 2012); llevaron a cabo un estudio con el objeto de determinar la correlación entre la medición del gasto cardiaco por termodilución transpulmonar y el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono en un modelo experimental pediátrico de lesión pulmonar aguda y disfunción hemodinámica secundaria; se incluyeron 30 individuos menores de un mes de vida, de $4,8 \pm 0,35$ kg; encontrando que el gasto cardiaco fue $3,74 \pm 1,12$ L/min/m² (rango 1,62-7,44) y la diferencial venoso arterial fue $7,3 \pm 5,4$ mmHg (rango 0-27). Hubo una correlación inversa entre el gasto cardiaco y el diferencial venoso arterial ($r = -0,36$; $p = 0,009$). En condiciones de hipodébito la gradiente fue 14 ± 8 mmHg mientras que en ausencia de esta condición fue 8 ± 6 mmHg ($p = 0,0058$). La curva ROC calculada para el diferencial venoso arterial e hipodébito tuvo un área bajo la curva de 0,78 (95%IC: 0,68-0,86). El mejor punto de corte del diferencial seleccionado fue 8,9 mmHg, con una sensibilidad de 78%, una especificidad de 70%, un valor predictivo positivo de 27% y un valor predictivo negativo de 96%³⁴.

Hernández A, et al (México, 2012); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de precisar la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como parámetro de perfusión tisular en el paciente con sepsis severa o shock séptico y predictor de mortalidad; por medio de un estudio prospectivo, observacional realizado en el transcurso de un años en donde se incluyeron 46 pacientes con choque séptico que se dividieron en dos grupos: diferencial alto (n = 11) y diferencial bajo (n = 35). Las características demográficas, así como la reanimación y la optimización de metas en ambos grupos fueron similares. La mortalidad fue mayor en el grupo de diferencial alto vs bajo diferencial 34% vs 2.8%; concluyendo que el valor del diferencial mayor de 6 mmHg es un parámetro adecuado para valorar perfusión tisular en pacientes con sepsis severa. El diferencial mayor de 6 mmHg y que posterior a la reanimación no mejora predice mal pronóstico en el paciente séptico³⁵.

Ospina G, et al (Colombia, 2013); llevaron a cabo un estudio con la finalidad de precisar la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como marcador pronostico en pacientes con sepsis severa o shock séptico por medio de un diseño observacional prospectivo en 85 pacientes observando que los pacientes con diferencial elevado y persistencia de esta elevación experimentaron mayores frecuencias de disfunción multiorgánica así como mayor frecuencia de mortalidad intrahospitalaria (p<0.01) en comparación con aquellos pacientes con diferencial normal. Asimismo se observó correlación inversa entre el débito cardiaco y el valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono (p<0.01); concluyendo que la diferencial podría identificar a los pacientes con sepsis severa y alto riesgo de mortalidad aparentemente resucitados³⁶.

Van Beest P, et al (Holanda, 2013); llevo a cabo un estudio con el objeto de precisar la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono en pacientes con sepsis severa o shock séptico; en relación al pronóstico de mortalidad en 53 pacientes con esta condición los cuales fueron divididos en 2 grupos tomando en cuenta un valor del diferencial mayor a 6; observando que las diferencias de mortalidad entre el

grupo con diferencial elevado y diferencial normal fueron de 29% y 21% respectivamente; diferencia que fue significativa con un riesgo relativo de 1.6 (95 % CI 0.5-5.5), $p = 0.53$, concluyendo que este marcador puede ser un parámetro de utilidad para predecir desenlace fatal en este contexto patológico³⁷.

1.3. Justificación:

La sepsis severa es uno de los motivos más frecuentes de atención en los servicios de emergencia de nuestro medio y causa frecuente de hospitalización e ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos; siendo una condición patológica cuyo evolución puede llegar a ser ominoso según la intervención por el equipo sanitario en las primeras horas en las que el paciente es abordado; en este sentido existe un interés creciente en relación a el empleo de indicadores que permitan valorar el pronóstico de estos pacientes lo más tempranamente posible así como que permitan guiar las decisiones terapéuticas relacionadas con la reanimación ya sea con el uso de fluidos o vasopresores. En la actualidad, se dispone de datos experimentales sobre los mecanismos potenciales y de estudios clínicos observacionales y de intervención que apoyan el hecho de que la elevación del gradiente venoso arterial de dióxido de carbono es un marcador de gravedad en esta patología y que la normalización de sus niveles debería tomarse como criterio u objetivo de referencia dentro de las primeras horas de abordaje de este tipo de pacientes, con evidente impacto en la reducción de la morbimortalidad incluso con mayor precisión que otros marcadores como la hiperlactacidemia y la saturación venosa central de oxígeno. Tomando en cuenta que la delimitación de esta variable en la práctica clínica habitual es factible en la mayoría de servicios de emergencias de nuestro medio y además es sencilla de definir respecto a otras escalas con similares funciones es que nos planteamos la siguiente interrogante.

1.4. Formulación del problema científico:

¿Tiene el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono valor como predictor de mortalidad en sepsis severa en el Hospital Belén MINSA de Trujillo?

1.5.Hipótesis

Hipótesis nula (Ho):

El diferencial venoso arterial de dióxido de carbono no tiene valor como predictor de mortalidad en sepsis severa en el Hospital Belén MINSA de Trujillo.

Hipótesis alterna (Ha):

El diferencial venoso arterial de dióxido de carbono tiene valor como predictor de mortalidad en sepsis severa en el Hospital Belén MINSA de Trujillo.

1.6.Objetivos

Objetivos generales:

Determinar si el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono tiene valor como predictor de mortalidad en sepsis severa en el Hospital Belén MINSA de Trujillo.

Objetivos específicos:

Calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de distintos puntos de corte del gradiente venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en sepsis severa

Precisar el mejor punto corte del gradiente venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en sepsis severa.

Evidenciar la exactitud del gradiente venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en sepsis severa.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1.Población Universo:

Pacientes con diagnóstico de sepsis severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo Enero 2013-Diciembre 2014.

2.2.Poblaciones de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de sepsis severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo Enero 2013-Diciembre 2014 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

Pacientes con sepsis severa diagnosticados con criterios clínicos y de laboratorio, mayores de 15 años, de ambos sexos, quienes tengan determinación de dióxido de carbono venoso y arterial dosados simultáneamente y en cuyas historias clínicas se consignen datos correspondientes a morbilidad de los pacientes en estudio

Criterios de exclusión:

Pacientes quienes durante su estancia tuvieron que ser trasladados a otros nosocomios y a quienes no se le pudo hacer el seguimiento correspondiente por historia clínica incompleta, con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con trastornos de la ventilación, quienes ya se encuentren en ventilación mecánica y con trastorno acido base preexistente por enfermedad crónica concomitante: enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia respiratoria crónica.

2.3. Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo constituido por cada paciente atendido en el Hospital Belén MINSA de Trujillo en el periodo 2013 - 2014 y que cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente atendido en el Hospital Belén MINSA de Trujillo en el periodo 2013 - 2014 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para 2 grupos de estudio³⁸.

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1 - P)(r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$p_2 + r p_1$$

$$P = \frac{p_1 + r p_2}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Sensibilidad de la escala

p_2 = Falsos negativos

r = cociente de prevalencia de positivos (prueba positiva) sobre prevalencia de negativos (prueba negativa).

n = Número de pacientes por grupo

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$$P_1 = 0.78^{34}$$

$$P_2 = 0.30^{34}$$

R: 2

Díaz F, et al en Chile en el 2012; encontró que la sensibilidad del gradiente venoso arterial fue de 78% mientras que la frecuencia de falsos positivos fue 30%².

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 40$$

GRUPO 1 : (Pacientes con sepsis severa fallecidos) = 40 pacientes

GRUPO 2 : (Pacientes con sepsis severa sobrevivientes) = 80 pacientes.

2.4.Diseño de Estudio

Tipo de estudio:

El estudio fue analítico, observacional, de pruebas diagnósticas, retrospectivas.

Diseño Específico:

	Mortalidad en sepsis severa	
	SI	NO
Gradiente venoso arterial de CO ₂ elevado	a	b
Gradiente venoso arterial de CO ₂ elevado	c	d

Sensibilidad: $a/a+c.$

Especificidad: $d/b+d.$

Valor predictivo positivo: $a/a+b.$

Valor predictivo negativo: $d/c+d$

2.5.Variables y escalas de medición:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
-----------------	-------------	---------------	--------------------	----------------

DEPENDIENTE Mortalidad en sepsis severa	Cualitativa	Nominal	H. clínica	Si – No
INDEPENDIENTE: Gradiente venoso arterial de CO ₂	Cuantitativa	Nominal	H. clínica	Mm hg

2.6. Definiciones operacionales:

Mortalidad intrahospitalaria: Fallecimiento de paciente con shock séptico producida durante su estancia hospitalaria³⁵.

Gradiente venoso arterial de CO₂ elevado: Corresponde a la diferencia de los valores de presión de dióxido de carbono medidos simultáneamente en sangre venosa respecto a sangre arterial. Se considerará como elevado cuando el gradiente alcance valores superiores a 6³⁶.

2.7. Procedimientos:

Se identificaron a los pacientes con diagnóstico de sepsis severa atendidos en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2013 - 2014 y que cumplieron con los criterios de selección; previamente se solicitó autorización al director del hospital para la ejecución del proyecto en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas (ver anexo 2), para luego proceder a:

1. Seleccionar por muestreo aleatorio simple los individuos pertenecientes al estudio; precisando los valores de dióxido de carbono por medio de un análisis de gases arterial y venoso los cuales deberán ser dosados de manera concomitante.

2. Recoger los datos pertinentes correspondientes al desenlace en estudio (mortalidad intrahospitalaria) el cual se incorporara en la hoja de recolección de datos.
3. Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio (Ver anexo 1).
4. Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.8. Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS versión 22.0 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Eestadística Descriptiva:

La información obtenida fue presentada en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística analítica:

Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre ambas variables cualitativas tomando en cuenta el mejor punto de corte para el gradiente venoso arterial de dióxido de carbono como pronóstico de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

Estadígrafo de estudio:

Se determinó el área bajo la curva para determinar la exactitud pronostica del gradiente venoso arterial de dióxido de carbono en relación a mortalidad intrahospitalaria.

Si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$) se asumieron resultados significativos.

2.9. Aspectos éticos:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Belén de Trujillo y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15, 22 y 23)³⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁰.

III.- RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos estudio en el Hospital Belén de Trujillo periodo 2013- 2014:

Características	Sepsis fallecidos (n=40)	Sepsis sobrevivientes (n=80)	Significancia
Sociodemográficas			
Edad :			
- Promedio	47.8	45.4	T student: 1.12 p>0.05
- Rango	(25-86)	(23– 88)	

Sexo: - Masculino - Femenino	25(63%) 15(37%)	46(58%) 34(42%)	Chi cuadrado: 0.56 p>0.05
Procedencia - Urbano - Rural	32(80%) 8(20%)	62 (78%) 18(22%)	Chi cuadrado: 1.38 p>0.05

FUENTE: HOSPITAL BELEN DE TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2013- 2014.

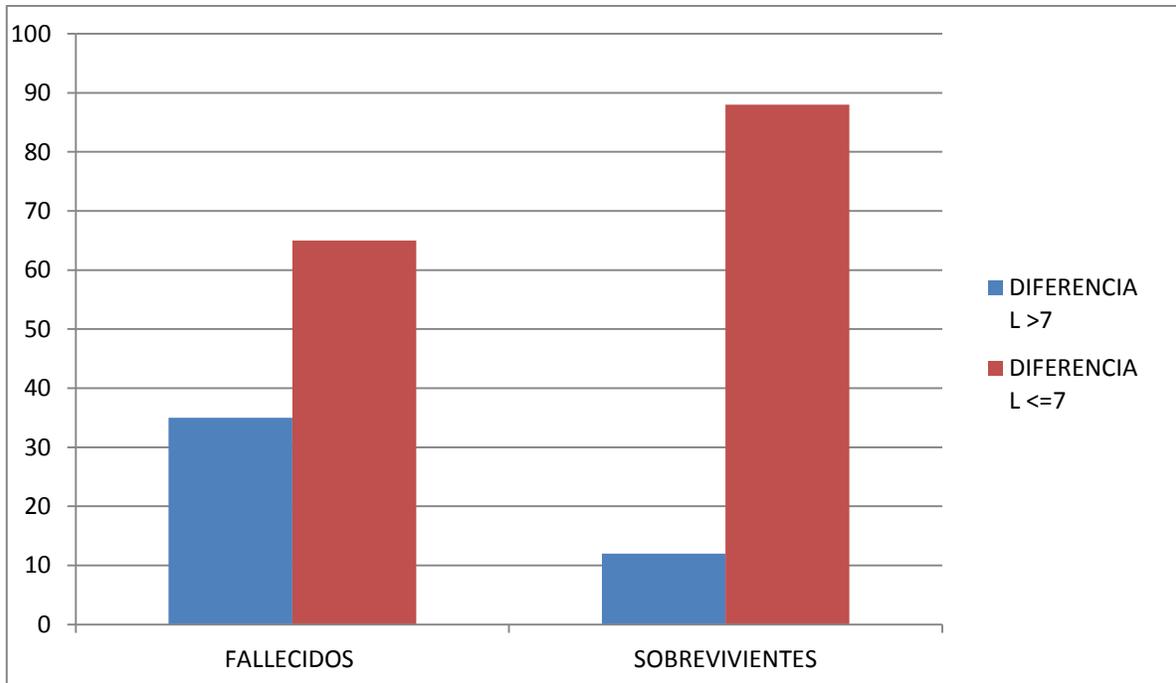
Tabla N° 02: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 7 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:

Diferencial venoso arterial CO ₂	Mortalidad		Total
	Si	No	
>7	14	10	24
<=7	26	70	96
Total	40	80	120

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2013-2014.

- Sensibilidad: 35%
- Especificidad: 88%
- Valor predictivo positivo: 58%
- Valor predictivo negativo: 73%
- Chi Cuadrado: 8.3
- $p < 0.01$.

Grafico N° 01: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 7 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:



En el grupo con mortalidad; 35% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 7 mientras que en el grupo de sobrevivientes; 12% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 7.

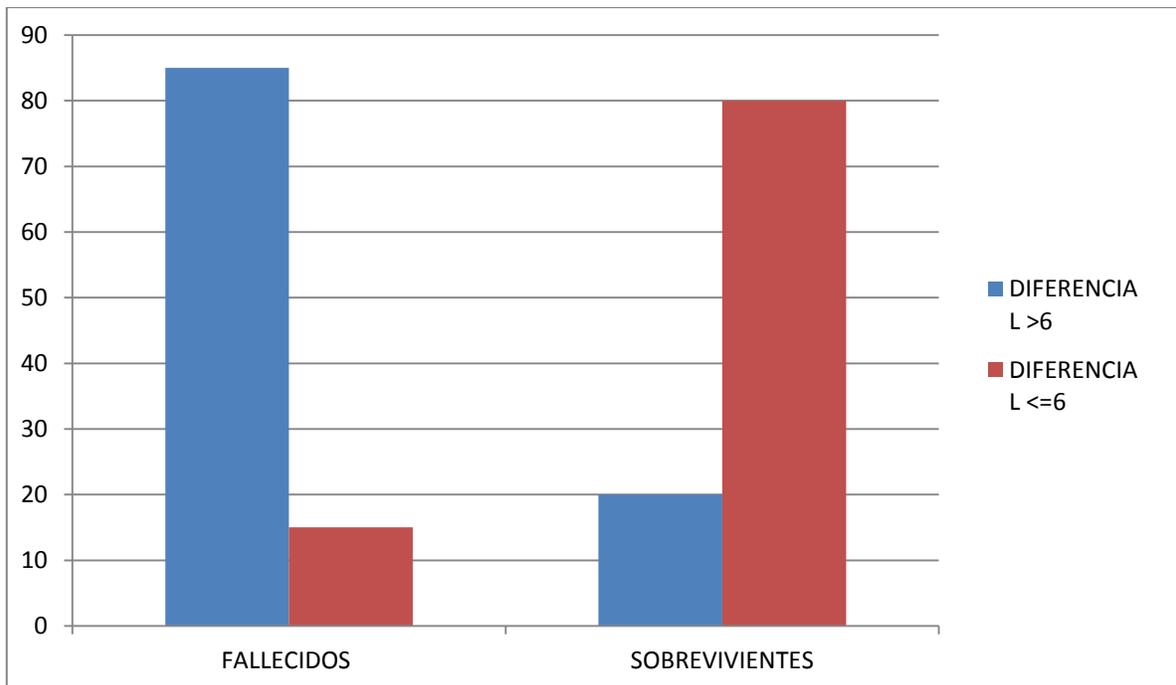
Tabla N° 03: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 6 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:

Diferencial venoso arterial CO ₂	Mortalidad		Total
	Si	No	
>6	34	16	50
<=6	6	64	70
Total	40	80	120

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2013-2014.

- Sensibilidad: 85%
- Especificidad: 80%
- Valor predictivo positivo: 68%
- Valor predictivo negativo: 91%
- Chi Cuadrado: 81.2
- $p < 0.01$.

Grafico N° 02: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 6 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:



En el grupo con mortalidad; 85% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 6 mientras que en el grupo de sobrevivientes; 20% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 6.

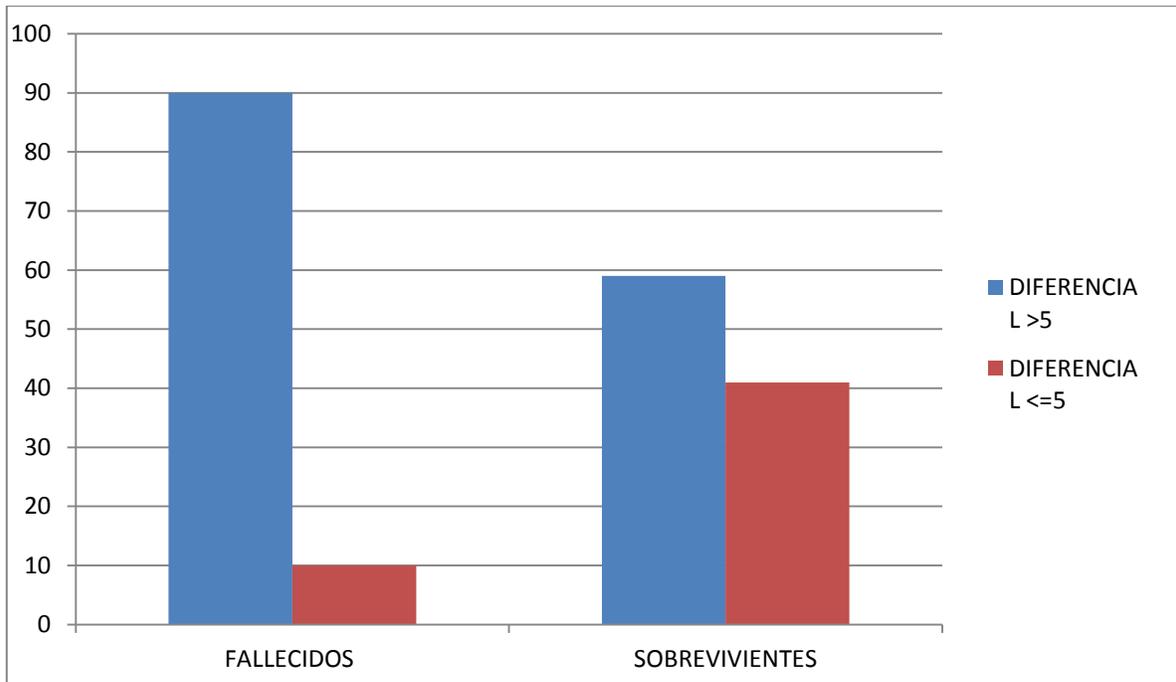
Tabla N° 04: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 5 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:

Diferencial venoso arterial CO ₂	Mortalidad		Total
	Si	No	
>5	36	47	83
≤5	4	33	37
Total	40	80	120

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2013-2014.

- Sensibilidad: 90%
- Especificidad: 41%
- Valor predictivo positivo: 43%
- Valor predictivo negativo: 89%
- Chi Cuadrado: 22.5
- $p < 0.01$.

Grafico N° 03: Valor del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono > 5 como predictor de mortalidad en sepsis severa Hospital Belén de Trujillo periodo 2013 – 2014:



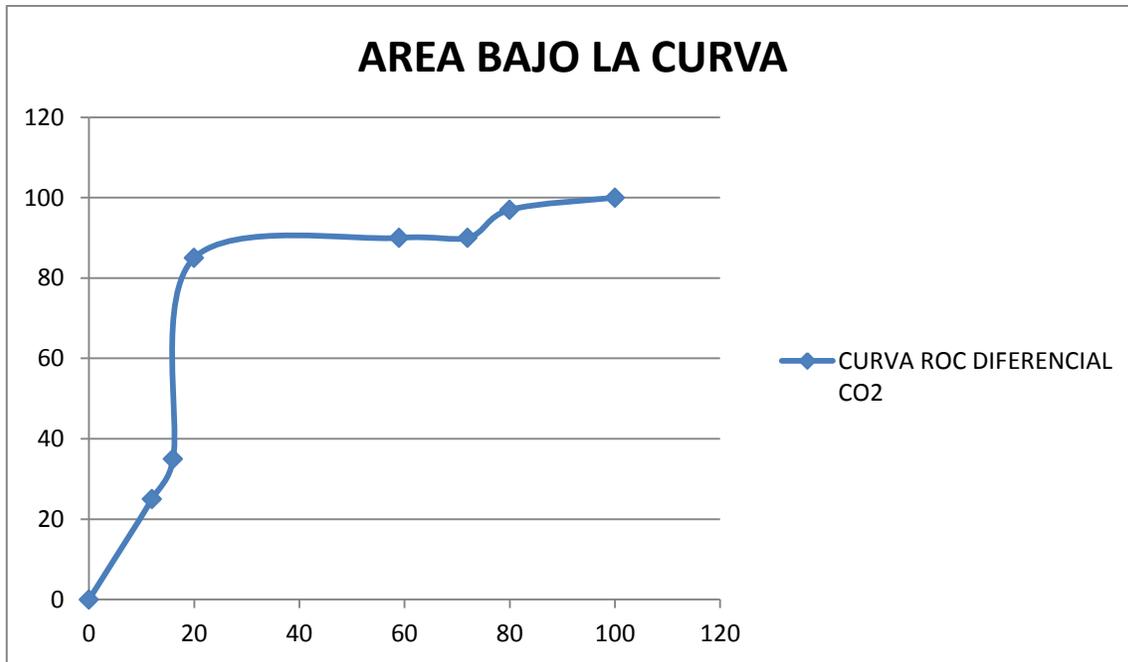
En el grupo con mortalidad; 90% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 5 mientras que en el grupo de sobrevivientes; 59% de los pacientes presentaron diferencial mayor a 5.

Tabla 5: Valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del diferencial venoso arterial de CO₂:

Punto de corte	1 - ESPECIFICIDAD	SENSIBILIDAD
2	100	100
3	80	97
4	72	94
5	59	90
6	20	85
7	12	35
8	8	25
9	0	0

FUENTE: HOSPITAL BELEN TRUJILLO-Archivo de historias clínicas: 2013-2014.

Grafico 4: Curva trazada utilizando valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del diferencial de CO₂



AREA BAJO LA CURVA: 0.84

Significa que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo de fallecidos tendrá en el 84% de las veces un valor del diferencial superior respecto a un paciente elegido al azar del grupo de sobrevivientes.

Valores entre 0,5 y 0,69: exactitud baja para la prueba en estudio.

Valores entre 0,7 y 0,89: exactitud intermedia para la prueba en estudio.

Valores mayores de 0,9: exactitud alta para la prueba en estudio.

IIIV DISCUSION:

En nuestro estudio; la muestra de pacientes con sepsis severa fue dividida en 2 grupos según la presencia de desenlace fatal: 40 fallecidos y 80 sobrevivientes; tomando en cuenta la evolución intrahospitalaria del paciente y respecto a la condición de pronóstica de interés, se determinó empleando los valores

simultáneos de dióxido de carbono en muestra venosa central y arterial y precisando la diferencia entre ambos valores.

En la tabla N° 1 se consideraron como variables intervinientes de interés a la edad, condición de género y procedencia; observando que la distribución de las mismas es idéntica en el grupo de casos y controles; con diferencias no significativas; esto caracteriza una condición de uniformidad y representa un contexto apropiado para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos.

En la tabla N° 2 se valora el diferencial con un corte de 7 encontrando especificidad y valor predictivo negativo de 88% y 73% siendo los valores de sensibilidad y valor predictivo positivo los más bajos con 35% y 73%; que resultan discretos como para considerarse de utilidad en la práctica clínica; aun cuando alcanza significancia estadística respecto al riesgo de mortalidad.

En la tabla N° 3 se distribuye a los pacientes según un corte de 6 encontrando un incremento en la sensibilidad, el valor predictivo positivo y negativo hasta 85%, 68% y 91% en tanto se observa la caída de la especificidad hasta 80%, respecto al punto de corte anterior, siendo cifras mucho más útiles desde el punto de vista clínico; además traduce significancia estadística y con ello utilidad práctica.

En la tabla N° 4 tomando en cuenta un corte de 5 se registra un incremento del valor de la sensibilidad hasta 90%, una caída de la especificidad, valor predictivo positivo y negativo hasta 41%, 43% y 89% lo que le resta utilidad aun cuando expresa significancia estadística; concluyendo que desde el punto de vista clínico y estadístico el corte de 5 ofrece mayor valor en el pronóstico de mortalidad en sepsis.

En relación a los referentes bibliográficos identificados podemos observar la serie de **Troskot R**, et al en Croacia en el 2011 quienes investigaron el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono y su valor pronóstico en la supervivencia de 71 pacientes con sepsis severa o shock séptico observando que el

gradiente mayor a 6 resulto un predictor de mortalidad y pronostico desfavorable en pacientes no expuestos a ventilación mecánica OR : 4.33 p <0.05³³.

En este caso el estudio en mención se corresponde con una población de características diferentes a la nuestra, siendo una publicación reciente y que considera a un tamaño muestral similar pero con una estrategia de análisis distinta pues corresponde a un diseño de caso y controles, y en cuanto a la asociación de interés reconoce la significancia del diferencial en relación a su capacidad pronostica con un corte análogo al observado en nuestras conclusiones.

Resultan también de utilidad las conclusiones a las que llega **Hernández A**, et al en México en el 2012 quienes precisaron la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como parámetro de perfusión tisular en 46 pacientes con sepsis severa o shock séptico y predictor de mortalidad; por medio de un estudio prospectivo, observacional; la mortalidad fue mayor en el grupo de diferencial alto vs bajo diferencial 34% vs 2.8%; concluyendo que el valor mayor de 6 mmHg predice mal pronóstico en el paciente séptico (p<0.05)³⁵.

En este caso el referente en mención se desarrolla en una realidad poblacional con algunos elementos sociodemograficos y étnicos de similaridad, a través de un estudio reciente, con un tamaño muestral inferior al nuestro y por medio de una valoración analítica de cohortes reconoce la utilidad del diferencial con la significancia observada en nuestro análisis y con el mismo punto de corte que reconoce el referente en mención.

Mostramos también las tendencias expresadas por **Ospina G**, et al en Colombia en el 2013 quienes precisaron la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como pronostico en 85 pacientes con sepsis severa o shock séptico en un diseño observacional prospectivo observando que el diferencial elevado se asoció a mayores frecuencias de disfunción multiorgánica así como mayor frecuencia de mortalidad intrahospitalaria (p<0.01) y correlación inversa con el débito cardiaco (p<0.01)³⁶.

En este caso el estudio de referencia se desarrolla en una población con características comunes a la nuestra por tratarse de un país vecino y con una realidad sanitaria similar, en una publicación contemporánea y que considera un tamaño muestral cercano al nuestro y en relación a las variables de interés si bien en este caso se trata de una valoración de cohortes, se reconoce el valor pronostico del diferencial no solo con la mortalidad sino con otros desenlaces adversos de ominosa evolución.

Interesa hacer referencia a las conclusiones que muestran **Van Beest P**, et al en Holanda en el 2013 quienes precisaron la utilidad del diferencial venoso arterial de dióxido de carbono en 53 pacientes con sepsis severa o shock séptico; en relación al pronóstico de mortalidad ; con un diferencial mayor a 6; observo que las frecuencias de mortalidad fueron de 29% y 21% $p = 0.53$, concluyendo que este marcador puede ser un parámetro de utilidad para predecir desenlace fatal en sepsis severa³⁷.

En este caso el estudio se desarrolla en una población muy diferenciada con la nuestra por tratarse de un país desarrollado, siendo una publicación actual, que considera un número menor de individuos para el análisis, el cual se corresponde con una comparación de cohortes con el corte exclusivo de 6 para el diferencial, el cual resulto el corte de mayor interés también en nuestra valoración, con la significancia respectiva.

En la Tabla N° 5 se precisa el área bajo la curva para el diferencial; que es una representación de la exactitud predictora tomando como referencia los diferentes puntos de corte plasmados en el eje de ordenadas y abcisas; lo que permite el diseño de una curva que delimita un área que mientras mayor es; expresa mayor posibilidad de que un paciente fallecido por sepsis tenga valores mayores del diferencial que los sobrevivientes, siendo de 84% correspondiente a una exactitud predictiva intermedia.

IV CONCLUSIONES

1.-El mejor punto de corte encontrado para el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa fue de 6.

2. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fue de 85%, 80%, 68% y 91%.

3.-El área bajo la curva para el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa fue de 0.84, correspondiéndole un grado de exactitud predictiva intermedia.

4.-El diferencial venoso arterial de dióxido de carbono tiene valor como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis severa.

IIVI SUGERENCIAS

1. La asociación entre el marcador pronóstico analítico y el desenlace adverso en estudio, debiera ser tomada en cuenta y corroborada con estudios multicéntricos, prospectivos y con mayor tamaño muestral en posteriores series en nuestro medio sanitario.
2. Considerando que el diferencial venoso arterial de dióxido de carbono es un marcador posible de realizar de manera sencilla y económica en nuestro medio sanitario sería conveniente protocolizar en nuestro medio su aplicación en este tipo de pacientes como elemento clínico inicial de valoración con miras a precisar adecuadamente el pronóstico en estos pacientes.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011; 6:331–334.
2. Levy M, Dellinger R, Townsend S. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 38:367–374.
3. Jones A, Shapiro N, Trzeciak S. Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: 4.-Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 303:739–746.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2011; 29:1303-10.
5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 2010; 20:864-74.
6. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2011; 36:1701-6.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2011; 345:1368-77.
8. Hernandez G, Pena H, Cornejo R, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. *Crit Care* 2011; 13:R63.
9. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2012; 365:871-5.

10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2009; 34:17-60.
11. Hernandez G, Castro R, Romero C, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? *J Crit Care*. 2010; 3 (4): 23-28.
12. Bracht H, Hanggi M, Jeker B, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care* 2011; 11:R2.
13. Jansen T, van Bommel J, Schoonderbeek F. LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 182:752–761.
14. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2011; 69:1282–1287.
15. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nationwide study in Spain. *Intensive Care Med* 2012; 37:444–452.
16. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2011; 38:1036–1043.
17. Cuschieri J, Rivers E, Michael W. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Donnino Intensive Care Med* 2010; 31:818-822.
18. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. A comparison of central venous-arterial and mixed venous-arterial carbon dioxide tension gradient in circulatory failure. *Anaesth Intensive Care* 2011; 35: 695-701.
19. Neviere R, Chagnon J, Teboul L, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2011; 30:379-384.

20. Dellinger R, Carlet J, Masur H. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2011; 32:858-873.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2011; 345:1368-1377.
22. Mecher C, Rackow E, Astiz M, Weil M. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 2010; 18:585-589.
23. Bakker J, Vincent L, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venoarterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 2011; 101:509-515.
24. Rackow E, Astiz M, Mecher C, Weil M. Increased venous arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2011; 22:121-125.
25. Ariza M, Gothard JWW, MacNaughton P. Blood lactate and mixed venous arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med* 2011; 17:320-324.
26. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-venous PCO₂ gradient in early postoperative hours following myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010; 37(5):499-503.
27. Cuschieri J, Rivers E, Michael W. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Donnino Intensive Care Med* 2011; 31:818-822.
28. Neviere R, Chagnon J, Teboul L, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO₂ and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2012; 30:379-384.
29. Johnson BA, Weil MH. Redefining ischemia due to circulatory failure as dual defects of oxygen deficits and of carbon dioxide excesses. *Crit Care Med* 2010;19:1432-438.
30. Yazigi A, Abou H, Haddad F, Madi S, Hayeck G, Jabbour K. Correlation between central venous-arterial carbon dioxide tension gradient and cardiac index changes following fluid therapy. *Ann Card Anaesth.* 2010; 13: 269-71.

31. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care*. 2010; 14: R193.
32. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2011; 34: 2218-25.
33. Troškot R, Šimurina T, Žižak M. Prognostic Value of Venous-to-arterial Carbon Dioxide Gradient in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Croat Med J*. 2011;51: 501-8.
34. Díaz F, Donoso A, Cristóbal C. Diferencia veno-arterial de dióxido de carbono como predictor de gasto cardíaco disminuido en modelo pediátrico experimental. *Rev Med Chile* 2012; 140: 39-44.
35. Hernández A, López H, Etulain J. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2012; 25(2):66-70.
36. Ospina G, Bautista D, Umaña M. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Critical Care* 2013; 17 (5): 2-10.
37. Van Beest P, Lont M, Holman N. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med*. 2013; 39(6):1034-9.
38. Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis*. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
39. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2009.
40. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

ANEXOS:
ANEXO 1

Diferencial venoso arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en adultos con sepsis severa del Hospital Belén de Trujillo.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Nombres y apellidos: _____

1.3. Edad: _____ años

1.4. Género: Masculino () Femenino ().

1.5. Procedencia: _____

III.- EXAMENES AUXILIARES:

Niveles de dióxido de carbono:

Venoso:.....

Arterial:.....

Diferencial:.....

IV.- CONDICION AL ALTA:

Vivo.....Fallecido.....

Diagnostico final:.....