





Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL**

**EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA DIFERENCIA VENOSA-ARTERIAL DE DIÓXIDO DE CARBONO EN EL PROCESO DE LA RESUCITACIÓN HEMODINÁMICA DEL SHOCK SÉPTICO**

**PAULA SALUDES ORDUÑA**

**DIRECTOR DEL TRABAJO DE TESIS**

**JAUME MESQUIDA FEBRER**

**TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS**

**JORDI VALLÉS DAUNIS**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**2018**







Abreviaturas (en orden alfabético):

APACHE II: Simplified Acute Physiology Score II

$C_aO_2$ : Contenido arterial de oxígeno

$C_{av}O_2$ : Contenido arterio-venoso de oxígeno

Curva ROC: Receiver operator characteristic

$C_{vc}CO_2$ : Contenido venoso central de dióxido de carbono

$C_vO_2$ : Contenido venoso de oxígeno

$CO_2$ : Dióxido de carbono

$DO_2$ : Transporte de oxígeno

$FiO_2$ : Fracción inspirada de oxígeno

IC: Índice cardíaco

GC: Gasto cardíaco

$O_2$ : Oxígeno

OCT: Oxygen Challenge test o maniobra de hiperóxia

$O_2ER$ : Extracción de oxígeno

$P_aCO_2$ : Presión arterial de dióxido de carbono

PAD: Presión arterial diastólica

PAM: Presión arterial media

PAS: Presión arterial sistólica

$P_{cva}CO_2$ : Presión venosa central a arterial de dióxido de carbono

$P_{cv}CO_2$ : Presión venosa central de dióxido de carbono

$P_{va}CO_2$ : Presión venosa mixta a arterial de dióxido de carbono

PVC: Presión venosa central

RQ: Coeficiente respiratorio

$S_aO_2$ : Saturación arterial de oxígeno

SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3

$S_{vc}O_2$ : Saturación venosa central de oxígeno

$S_vO_2$ : Saturación venosa mixta de oxígeno

TDTP: Termodilución transpulmonar

$VCO_2$ : Producción de dióxido de carbono

$VO_2$ : Consumo de oxígeno

# ÍNDICE

RESUMEN DE TESIS .....	9
1.PRESENTACIÓN .....	13
2.INTRODUCCIÓN .....	15
3. HIPÓTESIS.....	33
4. OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS .....	33
5.METODOLOGÍA GENERAL .....	35
6. CAPÍTULO 1 .....	37
<b>Presión venosa central-a-arterial de CO<sub>2</sub> (P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>) combinado con el contenido arterio-venoso de O<sub>2</sub> (C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>) se asocia con la evolución del lactato en la resucitación hemodinámica en el shock séptico precoz.</b>	
7. CAPÍTULO 2 .....	51
<b>Diferencia de dióxido de carbono venoso central-a-arterial (P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>) y el efecto de la hiperoxia venosa: ¿Un factor limitante o un marcador adicional de la severidad del shock séptico?</b>	
8. CAPÍTULO 3 .....	65
<b>Estimación del coeficiente respiratorio como herramienta pronóstica adicional en el shock séptico precoz</b>	
9. RESULTADOS GLOBALES .....	79
10. DISCUSIÓN GLOBAL.....	83
11. CONCLUSIONES GLOBALES .....	93
12. LÍNEAS DE FUTURO .....	95
13. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE .....	97
14. ANEXO 1: PUBLICACIONES DE LA TESIS.....	107
15. ANEXO 2: MATERIAL SUPLEMENTARIO .....	135
16. ANEXO3: PUBLICACIONES DE INTERÉS.....	143
17. ANEXO 4: BECAS Y PREMIOS .....	157





## RESUMEN

El shock es un estado de disoxia tisular, donde el desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno genera disfunción tisular, fracaso multiorgánico y finalmente la muerte. Por todo ello supone una urgencia médica. Actualmente las recomendaciones a la hora de resucitar a un paciente en shock abogan por la optimización de la presión arterial media (PAM) y la búsqueda de la normalización de los valores de la saturación venosa central de oxígenos ( $S_{vc}O_2$ ) y lactato. No obstante, estos parámetros macrohemodinámicos, parecen ser insuficientes. En los últimos años, se ha demostrado el valor pronóstico de la presión venosa central a arterial de dióxido de carbono ( $P_{cva}CO_2$ ) en distintas condiciones, lo que ha generado que sea propuesto como marcador adicional de la adecuación en la perfusión tisular. Existen numerosos trabajos que muestran la asociación entre  $P_{cva}CO_2$  y gasto cardíaco, y su capacidad discriminativa a pesar de niveles normales de  $S_{vc}O_2$ , por lo que desde hace años ha sido introducido como un objetivo más en el proceso de la resucitación hemodinámica. No obstante, el  $P_{cva}CO_2$  no se ha explorado de forma prospectiva, y podría ser una variable más compleja de lo pensado inicialmente.

Además, el  $P_{cva}CO_2$ , no parece ser tan bueno a la hora de detectar estados de anaerobiosis, y algunos autores han propuesto la utilización del  $P_{cva}CO_2$  corregido por el contenido arterio-venoso de  $O_2$  ( $C_{av}O_2$ ), cálculo aproximativo del coeficiente respiratorio. Este supone la corrección de la producción global de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) por el consumo global de oxígeno ( $VO_2$ ). De acuerdo con la ecuación de Fick, el coeficiente respiratorio es equivalente al contenido venoso central a arterial de dióxido de carbono ( $C_{cva}CO_2$ ) dividido por el  $C_{av}O_2$ . Atendiendo que el valor fisiológico del contenido de dióxido de carbono incluye la presión parcial, se atribuye una relación lineal de ambas variables, siendo aceptada la utilizando el  $P_{cva}CO_2$  como un subrogado del  $C_{cva}CO_2$ . No obstante la intercambiabilidad de dichas variables es un tema de debate.

En el presente trabajo de tesis doctoral se ha pretendido dar respuesta a diferentes aspectos clínicos en relación a las variables derivadas del dióxido de carbono ( $CO_2$ ) como son el  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Fundamentalmente, se ha analizado su asociación con la presencia de metabolismo anaerobio, la interacción de diversos parámetros en la relación entre contenido y presión de  $CO_2$ , así como su valor pronostico en las fases precoces del paciente en shock séptico.



## ABSTRACT

Shock is a state of tissue disoxia, where the imbalance between transport and oxygen consumption generates tissue dysfunction, multiorgan failure and finally death. This is why it implies a medical emergency. Currently the recommendations when resuscitating a patient in shock, advocate to the optimization of mean arterial pressure (PAM) and the search for the normalization of the values of central venous oxygen saturation ( $S_{vc}O_2$ ) and lactate. However, those macrohemodynamic parameters seem to be insufficient. In recent years, the prognostic value of the central venous-to-arterial carbon dioxide difference ( $P_{cva}CO_2$ ) gap has been demonstrated in different conditions, which has led to its being proposed as an additional marker of adequacy in tissue perfusion. There are numerous studies that show the association between  $P_{cva}CO_2$  and cardiac output and its discriminative capacity despite normal levels of  $S_{vc}O_2$ , thus, few years ago it has been introduced as another objective in the process of hemodynamic resuscitation. However,  $P_{cva}CO_2$  has not been explored prospectively, and could be a more complex variable than originally thought.

In addition,  $P_{cva}CO_2$  does not seem to be as good at detecting anaerobic states, and some authors have proposed the use of  $P_{cva}CO_2$  corrected for the arterial-venous  $O_2$  content ( $C_{av}O_2$ ). This parameter supposes an approximate calculation of the respiratory coefficient. This supposes the correction of the global production of  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) by the global consumption of oxygen ( $VO_2$ ). According to the Fick equation, the respiratory coefficient equivalent to central venous-to-arterial carbon dioxide content ( $C_{cva}CO_2$ ) corrected by  $C_{av}O_2$ . Considering that the physiological value of the carbon dioxide content ( $CCO_2$ ) includes partial pressure ( $PCO_2$ ), a linear relationship of both variables is attributed, being accepted using  $P_{cva}CO_2$  as a surrogate of  $C_{cva}CO_2$ . However, the equivalence of these variables is a matter of debate.

In the present work of doctoral thesis has sought to respond to different clinical aspects in relation to the variables derived from carbon dioxide ( $CO_2$ ) such as  $P_{cva}CO_2$  and  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Basically, its association with the presence of anaerobic metabolism, the interaction of various parameters in the relationship between content and  $CO_2$  pressure, as well as its prognostic value in the early phases of the patient in septic shock has been analyzed.



## 1. PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral está estructurada de acuerdo a las directrices del Marco Regulador del artículo 358 de la normativa del RD99/2011, así como a las consideraciones aprobadas por la Comisión Académica de Medicina del 28 de septiembre del 2017. El trabajo se presenta como un compendio de publicaciones, tal y como se aceptó por la Comisión del programa de doctorado en Medicina el 19 de julio de 2018.

La presente tesis doctoral está dirigida a la evaluación de las variables metabólicas derivadas de los valores sanguíneos del dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) en el proceso de la recusación hemodinámica del paciente crítico. A lo largo del trabajo aquí expuesto, se revisan aspectos generales del shock y el proceso de reanimación, y específicos de las variables derivadas del  $\text{CO}_2$ , específicamente de la diferencia venosa central a arterial de  $\text{CO}_2$  ( $P_{\text{vcaCO}_2}$ ) y la  $P_{\text{vcaCO}_2}$  corregida por el contenido arterio-venoso de oxígeno ( $P_{\text{vcaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$ ).

Se presenta una estructura en 3 grandes apartados:

1. La evaluación del  $P_{\text{vcaCO}_2}$  y el  $P_{\text{vcaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  y su capacidad de detección de metabolismo anaerobio durante el proceso inicial de la resucitación hemodinámica.
2. La determinación de los diferentes factores que pueden afectar a las variables estudiadas.
3. Análisis del valor pronóstico en una población de pacientes en shock, especialmente shock séptico, por si mismo o en asociación con otras variables.

Para conseguir los objetivos propuestos, se han diseñado una serie de trabajos orientados a contestar las diferentes preguntas que la tesis pretende abordar. Dichos trabajos se han traducido y publicado en revistas de alto impacto de la especialidad de medicina intensiva, los cuales se pueden encontrar en el Anexo 1.

Todos los coautores aprobaron el uso de dichos artículos en la elaboración de la presente tesis.



## 2. INTRODUCCIÓN

La situación de *shock* se define como un estado de disoxia tisular, en la que se presenta un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno (O<sub>2</sub>). El mantenimiento de esta situación genera hipoxia celular, que deriva en disfunción orgánica, fracaso multiorgánico y finalmente la muerte del individuo. Por todo ello, la situación de shock supone una emergencia médica, representando además una de las causas de muerte más importante en las unidades de cuidados intensivos (UCI). [1]

Dentro de los estados de shock, el de causa infecciosa, o shock séptico, presenta un especial interés por su elevada incidencia e impacto sobre la morbimortalidad de los pacientes que lo sufren. A pesar de los avances en las distintas áreas de influencia de los cuidados intensivos, continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en las UCIs. Desde un punto de vista puramente cardiovascular, un hecho diferencial del shock séptico, deriva directamente de la fisiopatología del mismo, ya que podemos encontrarnos con disfunción orgánica asociada tanto a estados de hipoperfusión del tejido (hipoxia tisular), como a estados de mala utilización del oxígeno por el tejido (disoxia tisular). De hecho, distintos autores han demostrado que aquellos pacientes que se caracterizan por estados hiperdinámicos (gasto cardíaco normal o alto) y/o saturación venosa central patológicamente elevada presentan una evolución cuanto menos comparable a aquellos pacientes en los que encontramos situaciones de hipoperfusión mantenida, con mortalidades que pueden aproximarse al 40% en nuestro entorno socioeconómico [2-4]. Este hecho supone una limitación de las variables que evalúan la circulación global o macrohemodinámica en la práctica clínica, y en los últimos años se ha generado un intenso debate en la comunidad científica sobre como se debería evaluar la perfusión tisular en el paciente séptico. Por todo ello, la búsqueda e integración de nuevos parámetros que complementen este conocimiento, ha sido un objetivo prioritario en el campo de la investigación en el paciente crítico.

El shock séptico se define como un síndrome clínico, originado por la respuesta a una infección, en el que tiene especial relevancia la disfunción hemodinámica, entendida como la incapacidad para asegurar la llegada suficiente de oxígeno a los tejidos. Esta situación puede deberse principalmente a dos mecanismos no excluyentes: Por un lado, a una presión de perfusión del tejido insuficiente, definida por los valores de presión arterial



media (PAM), y por otro lado a un transporte global de oxígeno inadecuado [4]. En primer lugar, encontramos que la presión arterial media (PAM) deriva de la siguiente fórmula [5]:

$$\text{PAM} = (2 \times \text{PADiastólica} + \text{PASistólica})/3$$

Este valor supone un dato más dentro de la obtención de constantes a pie de cama. Estudios experimentales han demostrado que una presión de perfusión inferior o igual a 60 mmHg se traduce en la pérdida de la capacidad de autorregulación de la mayoría de los lechos vasculares, provocando la incapacidad para mantener un flujo sanguíneo suficiente. Además, en un trabajo observacional de referencia, Varpula y colaboradores [6] detectaron mayores tasas de mortalidad en aquellos pacientes que, durante la fase precoz del shock, se mantenían durante más tiempo con cifras de PAM por debajo de 65 mmHg. Por todo ello, las recomendaciones actuales del manejo hemodinámico del shock, recomiendan mantener cifras de PAM  $\geq$  65mmHg en la fase de resucitación del shock [7].

En segundo lugar, más allá de la necesidad de un gradiente de presión para el correcto mantenimiento del flujo sanguíneo, el proceso de entrega de oxígeno a los tejidos se verá influenciado por una serie de características que condicionan el correcto transporte por el sistema circulatorio y su difusión a los tejidos. A continuación se desarrollan aquellos aspectos que definen e influyen sobre un transporte inadecuado de oxígeno.

### 2.1 La relación $\text{VO}_2/\text{DO}_2$

El organismo tiene como objetivo mantener continua la oxidación de sustratos a través del consumo de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) y la producción de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ).

El transporte global de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ), supone la cantidad de oxígeno que se transporta por el sistema circulatorio y en situación basal es unas 5 veces superior a la cantidad necesaria para dar respuesta al metabolismo [8]. Ante situaciones de estrés, la demanda necesaria se ve compensada, aumentando la difusión a los tejidos o extracción de oxígeno ( $\text{O}_2\text{ER}$ ). El consumo global de  $\text{O}_2$  se expresa como el volumen de  $\text{O}_2$  x minuto o  $\text{VO}_2$  y esta dependerá de los dos anteriores de la siguiente manera:

$$VO_2 = DO_2 \times O_2ER$$

Sin embargo, la capacidad de respuesta del organismo no es infinita, por lo que cuando la demanda supera la capacidad de entrega, el tejido pasa a métodos menos eficientes de producción de energía como es el metabolismo anaeróbico. Este es el punto denominado  $DO_2$  crítico (Fig 2.1), en el que la relación  $VO_2/DO_2$  se vuelve dependiente. La necesidad de emplear un sistema no oxidativo, en condiciones de anaerobiosis, producirá un aumento de protones ( $H^+$ ), favoreciendo la aparición de acidosis metabólica. El consumo de bicarbonato y el incremento de los niveles de lactato serán un reflejo de esta situación.

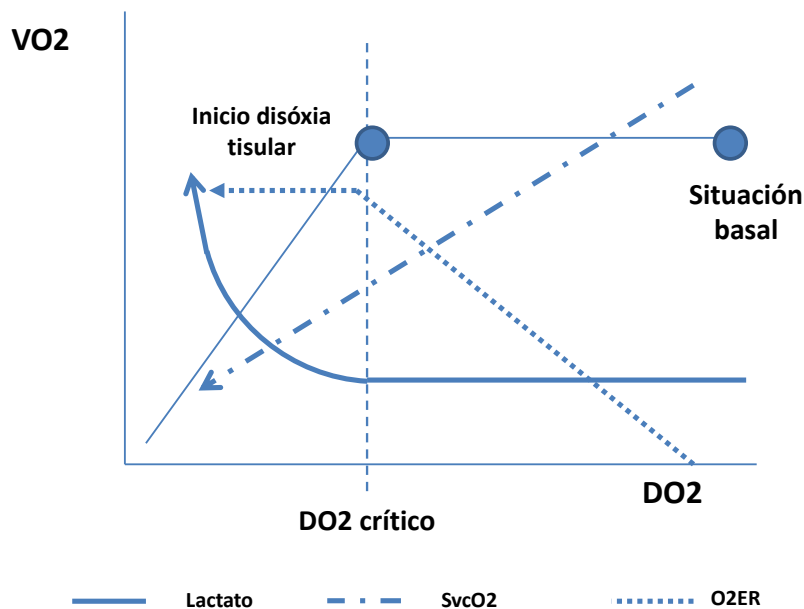
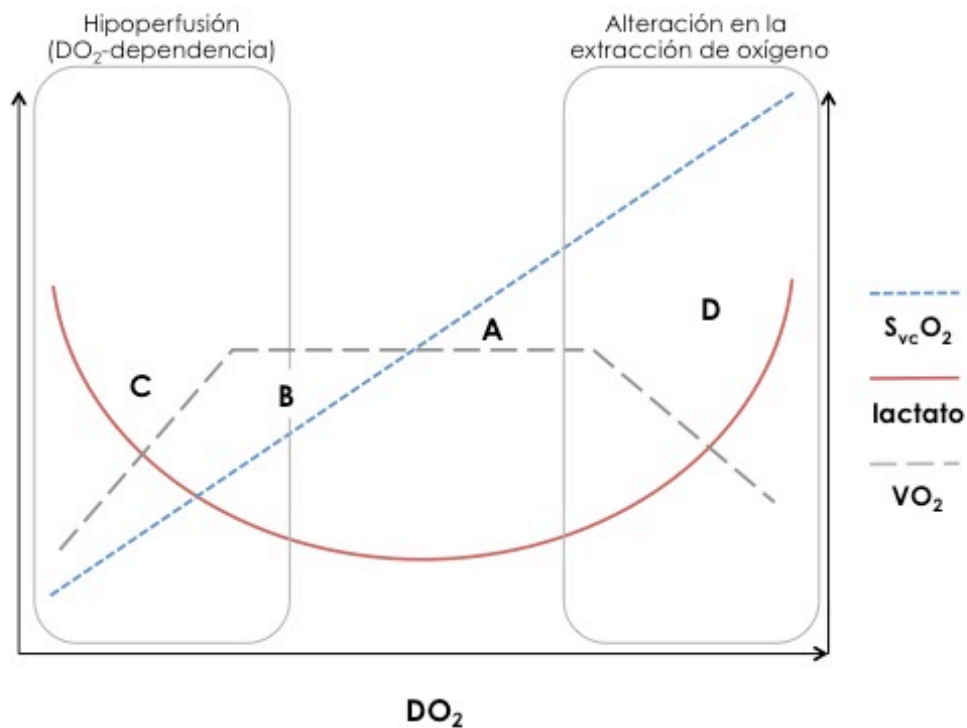


Fig 2.1: Curva de relación  $VO_2/DO_2$

Gráfica que relaciona el consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) y el transporte de oxígeno ( $DO_2$ ). La línea vertical, marca el punto de  $DO_2$  crítico, estableciendo a la derecha una relación  $VO_2/DO_2$  independiente y a la izquierda una relación dependiente. La línea discontinua marca la tendencia creciente de la extracción de oxígeno ( $O_2ER$ ) que permite mantener el  $VO_2$  a pesar de las modificaciones del  $DO_2$ . La línea continua marcará la evolución del lactato ante una situación de disoxia tisular.

En estos pacientes, el aumento del  $DO_2$  será mandatorio para intentar devolverlos a una situación de equilibrio ya que se tratará de una situación de  $VO_2$  limitado secundario a un  $DO_2$  global inadecuado [9].

Especial interés ha despertado en los últimos años, el conocimiento sobre aquellas situaciones que no se ven influenciadas por un déficit de flujo y por tanto del  $DO_2$ . Estas situaciones se caracterizan por un estado de disoxia tisular, es decir, alteraciones del  $VO_2$  no dependientes de flujo. Existen modelos experimentales, que relacionan estos estados con un posible bloqueo en la utilización del  $O_2$  a nivel mitocondrial y/o a un déficit de extracción de los tejidos [10]. En la siguiente figura podemos ver representados las distintas situaciones en función de la relación  $VO_2/DO_2$ . Tal y como se puede apreciar, podremos diferenciar entre los estados  $VO_2/DO_2$  dependientes, donde el tejido esta sometido a un flujo insuficiente (**hipoxia tisular**), y por otro lado, los estados  $VO_2/DO_2$  independiente, donde se da lugar a una mala utilización del oxígeno o **disoxia tisular** (Fig 2.2).



**Figura 2.2.** Esquematación de la relación entre transporte global de oxígeno ( $DO_2$ ), consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y marcadores metabólicos. Adaptada de [11]. De acuerdo a estas variables, se pueden describir cuatro situaciones principales: **A**,  $DO_2$  y metabolismo celular adecuados (valores normales de lactato y  $S_{vc}O_2$ ); **B**, déficit de oxígeno (lactato normal, y  $S_{vc}O_2$  baja); **C**, deuda de oxígeno (lactato elevado y  $S_{vc}O_2$  baja), en la que ya se detecta metabolismo anaerobio; y **D**, alteración en la utilización de oxígeno por parte de los tejidos (lactato elevado y  $S_{vc}O_2$  elevada).

Desde un punto de vista clínico, saber en que situación de la relación  $VO_2/DO_2$  se encuentra cada paciente será fundamental para decidir el abordaje terapéutico más adecuado para cada situación.

## 2.2 Marcadores de disoxia tisular: Lactato y $S_{vc}O_2$

La presencia de disoxia tisular genera productos derivados del metabolismo anaeróbico, que complementan el diagnóstico y ayudan a la monitorización hemodinámica. Básicamente, los parámetros metabólicos de los que disponemos a pie de cama para la evaluación del estado metabólico global son la saturación venosa central ( $S_{vc}O_2$ ) o mixta ( $S_vO_2$ ), y el lactato.

### 2.2.1 Lactato: Utilidad, valor pronóstico y limitaciones

El lactato es una molécula cuya acumulación en sangre se produce principalmente como consecuencia de la presencia de metabolismo anaerobio. Las cifras elevadas de lactato han demostrado su correlación con la evolución de los pacientes, prediciendo una mayor mortalidad en aquellos que presentan concentraciones más elevadas al ingreso. Además, su valor pronóstico, no solo presenta significación en las fases precoces de shock [12], sino también en su evolución en las primeras horas de resucitación [2]. Así, la capacidad para disminuir y/o normalizar las cifras de lactato (o aclaramiento de lactato) también se ha asociado a un mejor pronóstico. Un correcto aclaramiento de lactato, en el contexto del paciente crítico en shock, reflejaría la correcta depuración metabólica, junto con una menor producción en respuesta a la mejoría de la relación  $VO_2/DO_2$ . Por tanto nos encontramos ante un parámetro que, aunque de indudable valor clínico, no es capaz de permitir una evaluación a tiempo real sino que precisará de un período variable para definir su evolución en el tiempo. A pesar de este carácter "retrospectivo", su monitorización en el proceso de la resucitación hemodinámica ha demostrado ser de gran utilidad, y la guía de la resucitación en base a su correcto aclaramiento se ha relacionado con mejoría en el pronóstico. Por todo ello, la monitorización de los niveles de lactato supone uno de los objetivos de la resucitación hemodinámica, junto con la monitorización de la  $S_vO_2/S_{vc}O_2$ . No obstante, existen otras limitaciones a tener en cuenta, que podrían hacer que la toma de decisiones en el proceso de resucitación en base a los valores de lactato, pueda ser más complejo [13]. Estas son:

- a) Déficit de aclaramiento secundario a un enlentecimiento de la depuración, y por lo tanto no directamente relacionado a la perfusión tisular o la idoneidad del flujo, como puede ocurrir en presencia de insuficiencia hepática.
- b) Déficit del metabolismo producido por la interacción de fármacos que modifican su normal depuración.
- c) Persistencia de estados de disoxia tisular no dependientes del flujo como son los estados de disfunción en la utilización del oxígeno.

Este último punto es de especial interés, ya que pone de manifiesto que el lactato es un parámetro que evalúa la disoxia de forma global, abarcando tanto estados de shock que dependen del transporte de oxígeno como aquellos que se rigen por la disfunción celular [14].

#### 2.2.2 Saturaciones venosas de oxígeno ( $S_vO_2$ y $S_{vc}O_2$ ): Utilidad, valor pronóstico y limitaciones

La saturación venosa mixta ( $S_vO_2$ ) es la saturación de oxígeno de la hemoglobina de una muestra de sangre extraída a nivel de la arteria pulmonar, a través de un catéter de arteria pulmonar o catéter de Swan-Ganz. La  $S_vO_2$  es un reflejo de la extracción de oxígeno global del organismo, y se ha postulado como uno de los mejores determinantes de la idoneidad del transporte global de oxígeno ( $DO_2$ ). Esto se debe a que su valor se obtiene al final del sistema circulatorio, después de proveer a todos los tejidos y, por tanto, poniendo de manifiesto el nivel de estrés del organismo [15]. Dado que para el consumo basal, tan solo es preciso el 20% del oxígeno que se transporta, un aumento en la demanda se traducirá en un incremento de la extracción de oxígeno y, en consecuencia, en una disminución de las cifras de  $S_vO_2$ . De esta forma para valores de  $S_vO_2 \leq 65\%$ , podremos afirmar que la capacidad de extracción esta aumentada, en respuesta a un flujo inadecuado. Este comportamiento, le confiere la posibilidad de valorar el estatus de oxigenación, aunque no de anaerobiosis, del organismo a tiempo real.

El uso decreciente del catéter de arteria pulmonar, además de la búsqueda de sistemas más accesibles para la obtención de este parámetro, llevó a la validación de la saturación venosa central ( $S_{vc}O_2$ ) como sustituto de la  $S_vO_2$  [16]. La  $S_{vc}O_2$  se obtiene de una muestra

sanguínea extraída a nivel de vena cava superior o aurícula derecha a través de un catéter venoso central. Desde un punto de vista fisiológico, la  $S_{vc}O_2$  no es un reflejo de la totalidad del consumo del organismo, excluyendo principalmente la sangre que proviene del seno coronario, y pudiendo también infraestimar el consumo de territorios que desembocan en vena cava inferior, como es el territorio esplácnico. Al tratarse de una muestra venosa no sometida a la mezcla del consumo cardíaco, el valor de la  $S_{vc}O_2$  se ve sobreestimado en aproximadamente un 5%. Por esa razón, el umbral de normalidad se considera  $\geq 70\%$ . Sin embargo, en situaciones de shock, ambos parámetros han mostrado una buena correlación y paralelismo en su comportamiento evolutivo.

Numerosos trabajos soportan el valor pronóstico de las saturaciones venosas de oxígeno en el paciente crítico, tanto de  $S_vO_2$  como de  $S_{vc}O_2$ . En la práctica clínica, y dada su mayor accesibilidad y menor grado de invasividad, la monitorización de la  $S_{vc}O_2$  ha desplazado a la  $S_vO_2$ . La incorporación de estas variables al proceso de resucitación, con la persecución de la normalización de sus valores, ha mostrado un impacto positivo sobre los pacientes [17]. Sin embargo, la presencia de valores extremadamente elevados de  $S_{vc}O_2$  también se ha asociado a un peor pronóstico [4,18].

Como hemos apuntado, la  $S_{vc}O_2$  es un marcador global de la idoneidad del flujo. En situaciones patológicas donde se den fenómenos de *shunting* o déficit de extracción del oxígeno, encontraremos cifras de  $S_{vc}O_2$  pseudonormalizada o elevada y no por ello resolución del estado de disoxia. Estas situaciones se dan de forma característica en el shock séptico, y suponen una importante limitación a la hora de interpretar dicha variable en estos pacientes [19].

El conocimiento de las limitaciones de las actuales variables macrohemodinámicas, como son el lactato y la  $S_{vc}O_2$ , ponen de manifiesto la necesidad de integrar parámetros que evalúen la persistencia del metabolismo anaerobio y den luz en el correcto manejo de la resucitación hemodinámica a pie de cama.

### 2.3 Objetivos de la resucitación hemodinámica. Revisión histórica

El diagnóstico de shock vendrá definido por criterios clínicos, hemodinámicos y bioquímicos. Clásicamente los dos primeros, clínicos y hemodinámicos, suponían la base del proceso de la resucitación hemodinámica. El objetivo se establecía en mantener PAS >90mmHg y revertir la aparición de cualquiera de las alteraciones en alguna de las tres ventanas clínicas (central, renal o cutánea). De esta manera el ritmo diurético superior a 0,5 ml/kg/h y la corrección de alteraciones del estado mental secundario al bajo gasto o los estigmas cutáneos como las livideces, suponían la base de la monitorización. Estas estrategias de resucitación se han denominado "cualitativas".

El conocimiento fisiológico del shock, y la posibilidad de monitorizar el DO<sub>2</sub> a pie de cama, inició un cambio en el mundo de la hemodinámica, pasando de procesos de resucitación cualitativos a otros cuantitativos, o dirigidos por objetivos fisiológicos concretos cuantificables. Inicialmente se buscaron estrategias cuantitativas enfocadas a asegurar el aporte de oxígeno a los tejidos, y de esa manera, diversos autores defendieron la búsqueda de los niveles supranormales de DO<sub>2</sub> a través de distintas maniobras terapéuticas [20,21]. Esta práctica presentó resultados heterogéneos, además de asociarse con numerosos problemas secundarios a la sobre-resucitación de pacientes. No fue hasta 2001, en que Rivers y colaboradores en su trabajo “Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock” [17], proponía un algoritmo de resucitación con objetivos bien definidos, incorporando no sólo parámetros de flujo, sino parámetros evaluativos del estado global de oxigenación, como la S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>. El estudio establecía un método de aproximación al paciente en shock, precoz, agresivo y con un propósito fisiológico bien definido. Si bien es cierto que el trabajo de Rivers presentaba limitaciones, como el hecho de utilizar una población difícilmente extrapolable a nuestro entorno socioeconómico, no cabe duda de que a partir de ese momento se estableció un punto de inflexión en la resucitación hemodinámica guiada por objetivos.

### 2.4 Objetivos de la resucitación en la actualidad. Monitorización y evaluación

Actualmente, el abordaje de las situaciones de shock continúa siendo la optimización de la presión de perfusión y la adecuación del transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) hasta la normalización de los marcadores globales de oxigenación, lactato y S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> [5]. En la

primera se procederá a la administración de líquidos y al uso de vasopresores como la noradrenalina para mantener  $PAM \geq 65\text{mmHg}$ . En cuanto a la manipulación del  $DO_2$ , será importante conocer sus componentes a fin de poder llevar a cabo una correcta toma de decisiones. El  $DO_2$  depende de dos componentes principales, el contenido arterial de oxígeno ( $C_aO_2$ ) y el gasto cardíaco (GC), representándose en la siguiente ecuación:

$$DO_2 = C_aO_2 \times GC$$

Donde el  $C_aO_2$  es:

$$C_aO_2 = (1.34 \times S_aO_2 \times Hb) + (0.003 \times P_aO_2)$$

Excepto para valores extremos fuera de los rangos de normalidad, esta variable se verá escasamente influenciada por los niveles de hemoglobina (Hb) y la oxigenación arterial ( $S_aO_2$ ), por lo que modificaciones a este nivel no producirán grandes cambios en el  $DO_2$ . No obstante la actuación dirigida a la sobrenormalización de los niveles de Hb como parte de la optimización del  $DO_2$ , continúa siendo tema de debate y actualmente las recomendaciones [22] defienden solo transfundir hemoderivados en caso de  $Hb < 7\text{gr/dL}$ .

Por otro lado, el GC dependerá de:

$$GC = \text{volumen sistólico (VS)} \times \text{frecuencia cardíaca (FC)}$$

Donde el volumen sistólico (VS) supone la variable de mayor influencia sobre el valor global del  $DO_2$  y por tanto la que centrará la atención en el proceso de la resucitación hemodinámica.

Una vez diagnosticado el shock, el primer abordaje será la administración de volumen, dado que en fases precoces en la mayoría de los estados de shock, existe cierto grado de hipovolemia. No obstante, disponemos de diferentes parámetros fisiológicos que aportan información en relación a la predicción de la respuesta a volumen, los cuales ayudaran a discriminar aquellos pacientes que se encuentren en zona de precarga dependencia de la curva de función cardíaca o de Frank-Starling [5]. La predicción de la respuesta a la administración de volumen es una de las principales preguntas que debe abordar el clínico en su actividad diaria, y aunque su estudio es uno de los principales campos de



investigación en el área de la hemodinámica, este conocimiento escapa al propósito de este trabajo de tesis doctoral.

En los últimos años, varios trabajos han demostrado el efecto nocivo tanto del mantenimiento de flujos inadecuados, como del balance hídrico positivo derivado del proceso de resucitación en el shock [23]. Así, más allá de la respuesta macrocirculatoria a la administración de volumen, u otras intervenciones hemodinámicas, este hecho hace imperativa la necesidad de realizar una evaluación de la respuesta metabólica tras cada intervención, con la intención de optimizar las decisiones clínicas del paciente en shock, especialmente dentro de las unidades de críticos.

La principal dificultad deriva de las limitaciones de las variables utilizadas en la evaluación de la disoxia tisular, y uno de los principales retos en la actualidad es la detección y evaluación de la disoxia tisular no dependiente del  $DO_2$ . A pesar de no disponer de un arsenal terapéutico específico para estas situaciones, su detección parece crucial a la hora de no provocar más daños al paciente, como sería el derivado de la administración innecesaria de volumen, y en el momento actual el abordaje de estos estados podría radicar en la no modificación del gasto cardiaco ni la administración de volumen con potenciales efectos deletéreos.

## 2.5 Variables derivadas del $CO_2$ : Fisiología

El dióxido de carbono es una molécula que se transporta de tres maneras distintas en el torrente sanguíneo; diluida en el plasma, en forma de bicarbonato y unida a proteínas. El  $CO_2$  es 20 veces más soluble que el oxígeno, lo que le confiere una gran utilidad a la hora de difundirse al alveolo, haciendo que aproximadamente un 10% se transporte de forma libre.

La oxidación de los sustratos a nivel celular genera productos de deshecho como los protones ( $H^+$ ). Estos presentan mala difusión a través de la célula, por lo que precisa de combinarse con el bicarbonato para que el proceso de eliminación sea posible [24]. Esta relación se sucede de la siguiente forma:



La obtención de la totalidad de CO<sub>2</sub> o contenido de CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>), deriva de la fórmula de Douglas [25], cálculo complejo, compuesto de numerosas variables, que le confieren un elevado grado de error por la capacidad de magnificar pequeñas variaciones. Dentro de unos rangos fisiológicos de normalidad, se ha demostrado una relación lineal entre el contenido global de CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>) y la PCO<sub>2</sub>. Esta última representará exclusivamente la cantidad de CO<sub>2</sub> disuelto en sangre. No obstante, variaciones del medio secundaria a variables como el pH, el hematocrito, la saturación de oxígeno o la temperatura [24], pueden generar modificaciones en la relación de los dos parámetros, haciendo que para un mismo contenido, la PCO<sub>2</sub> se vea modificada. Cabe destacar que el dióxido de carbono también puede verse influenciado por la interacción de la hemoglobina con el oxígeno, ya que la desoxigenación de la sangre incrementa la capacidad del grupo hemo de unirse al dióxido de carbono. Este comportamiento es conocido como efecto Haldane.

Teniendo en cuenta que el CO<sub>2</sub> es un producto de deshecho del metabolismo global, la ecuación de Fick nos permite determinar que la producción global de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) dependerá del gasto cardíaco por la diferencia del contenido de dióxido de carbono venoso (C<sub>v</sub>CO<sub>2</sub>) a arterial (C<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>):

$$\mathbf{VCO_2 = Gasto\ cardíaco \times (C_vCO_2 - C_aCO_2)}$$

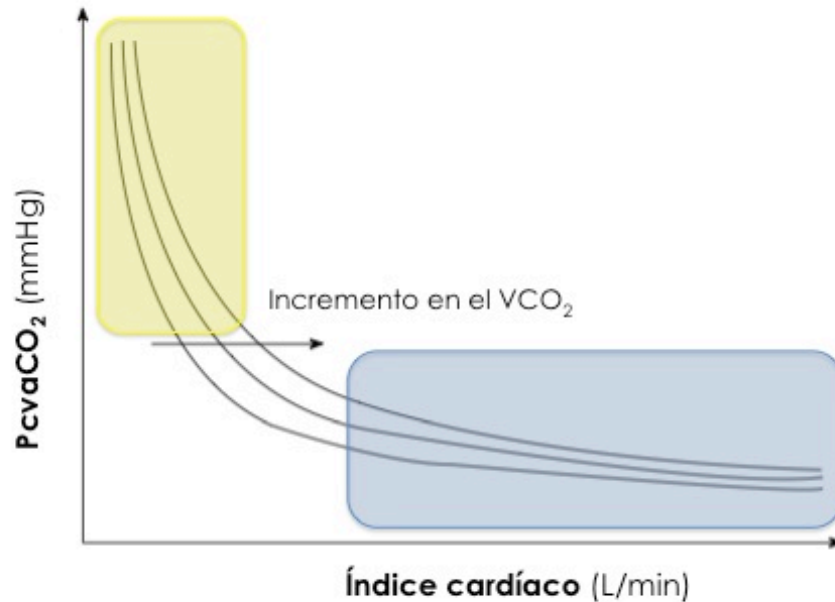
La relación cuasi lineal entre contenido y presión descrita anteriormente nos permite realizar una aproximación, pudiendo utilizar la PCO<sub>2</sub> como subrogado del contenido. Esta variable resulta más sencilla de obtener a pie de cama y por tanto, es más susceptible de ser utilizada. De manera que:

$$\mathbf{VCO_2 \cong Gasto\ cardíaco \times (P_vCO_2 - P_aCO_2) = GC \times P_{va}CO_2}$$

Atendiendo a esta fórmula, observamos que tanto el contenido como la presión de CO<sub>2</sub> presentan una relación inversamente proporcional al gasto cardíaco:

$$\mathbf{C_{va}CO_2 = VCO_2 / GC \quad o \quad P_{va}CO_2 \cong VCO_2 / GC}$$

En la siguiente gráfica, se puede observar, la relación entre  $P_{cva}CO_2$  y el gasto cardíaco (Fig 2.3):



**Figura 2.3. Relación entre índice cardíaco (IC) y diferencia veno-arterial de dióxido de carbono ( $P_{cva}CO_2$ ).** Modificado de [24]. La constatación de una relación entre valores altos de  $P_{cva}CO_2$  y valores bajos de IC ha servido de argumento principal para la recomendación de proseguir con la resucitación hemodinámica (manipulación del gasto cardíaco) en presencia de valores de  $P_{cva}CO_2 > 6$  mmHg.

La interpretación fisiológica, se puede explicar de la siguiente manera. Dado el principio de degradación oxidativa, la  $VCO_2$  vendrá determinada por el consumo global de oxígeno ( $VO_2$ ). De esta manera alteraciones en el flujo global, producirán estados de disoxia tisular, en el que el transporte de oxígeno se ve comprometido. Para mantener el consumo de oxígeno necesario, se genera la entrada en un metabolismo anaerobio que repercutirá sobre la producción global de  $CO_2$  de distintas maneras:

- a) La necesidad de emplear métodos menos eficientes de oxidación, generará un aumento de productos oxidativos, lo que obliga a la utilización del  $CO_2$  en la eliminación de protones, lo que en última instancia producirá aumento de  $CCO_2$ . Estudios experimentales han puesto en duda la relevancia en la modificación del  $P_{va}CO_2$  derivada de esta variación metabólica, dado que la reducción del consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) consecuencia del flujo inadecuado, es mayor que la producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) derivada de un metabolismo menos eficiente.

- b) Producción de  $\text{CO}_2$  no directamente derivada del metabolismo anaerobio, resultante del efecto tampón que ejerce el lactato en combinación con los protones.
- c) La disminución del  $\text{DO}_2$  consecuencia de un flujo inadecuado, producirá un efecto de estancamiento, donde observaremos un aumento del  $\text{CCO}_2$  derivado de la falta de eliminación del mismo. Este supone el mecanismo fundamental de modificación del contenido de  $\text{CO}_2$  y en consecuencia de la  $\text{PCO}_2$ .

El conocimiento fisiológico del metabolismo del dióxido de carbono llevó ya en la década del 90 a explorar su potencial utilidad en los estados de shock, especialmente en el shock séptico [26].

## 2.6 Variables metabólicas

### 2.6.1 $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$

Bakker y colaboradores, publicaron en 1992 un estudio descriptivo en pacientes con shock séptico en el que observaron una relación entre el delta de  $\text{PCO}_2$  o  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y el gasto cardíaco [26]. Este valor se obtenía de la diferencia del  $\text{PCO}_2$  venosa mixta ( $\text{P}_v\text{CO}_2$ ) obtenida a través de un catéter de arteria pulmonar y la  $\text{PCO}_2$  arterial ( $\text{P}_a\text{CO}_2$ ). Además, en el momento de la inclusión, aquellos pacientes con valores de  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$  por encima de 6mmHg mostraban una asociación no solo con índice cardíaco bajo sino también con una extracción elevada. Posteriormente, Vallee et al demostró que en una población de pacientes en shock séptico en los que se había alcanzado el objetivo de  $\text{S}_{\text{vcO}_2} \geq 70\%$ , la alteración de los niveles  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$ , con un valor de corte de 6 mmHg, era capaz de discriminar aquellos que evolucionaron peor, presentando una diferencia significativa del SOFA evolutivo [27].

Este mismo comportamiento se vio en una población de alto riesgo quirúrgico, en el que el  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$  era capaz de discriminar aquellos pacientes que presentarían mayor incidencia de complicaciones postquirúrgicas. Estos resultados parecían mostrar que niveles elevados de  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$  podían representar un estado de hipoperfusión persistente en pacientes con  $\text{S}_{\text{vcO}_2}$  normalizada y, por tanto, planteaban si la realización de intervenciones con el objetivo de normalizarlo podía ser de utilidad [28].

En 2013, Van Beest y colaboradores mostraron resultados pronósticos similares, aunque validaron la utilización de una muestra de sangre venosa central para el cálculo del delta de  $PCO_2$ , permitiendo la aproximación de este parámetro a la práctica clínica, dado que hasta el momento era preciso disponer de un catéter de arteria pulmonar [29].

A pesar de no existir estudios prospectivos intervencionistas, los buenos resultados que parecían asociarse con los niveles bajos de  $P_{cva}CO_2$ , llevaron a la European Society of Intensive Care Medicine a recomendar en el 2014, la integración del  $P_{cva}CO_2$  como parámetro del proceso de resucitación hemodinámica, estableciendo un objetivo acorde con la literatura  $\leq 6$  mmHg [7, 30].

A pesar de la potencial utilización en la detección de hipoperfusión persistente, cabe destacar que tampoco se trata de un parámetro exento de limitaciones. Hasta el momento, se ha descrito que en los estados hiperdinámicos, caracterizados por flujos sanguíneos normales o aumentados, el  $P_{cva}CO_2$  puede presentar una pseudonormalización derivada de aumento del lavado del  $CO_2$  a nivel de los tejidos, sin que eso traduzca una resolución del estado de shock. Esta supone una de las principales limitaciones sin embargo la falta de estudios intervencionistas hace plantear que pueda haber otros condicionantes, aún desconocidos, que puedan influir.

Si bien el valor pronóstico del  $P_{cva}CO_2$  ha sido demostrado en múltiples trabajos [27-29], el impacto de actuar sobre dicha variable no ha sido explorado, del mismo modo que desconocemos el efecto sobre la morbilidad que puede presentar en los pacientes.

#### 2.6.2 Variables regionales: $PCO_2$ sublingual, cutáneo y mucosa gástrica

A lo largo de los últimos años, el desarrollo de la potencial utilidad y aplicabilidad de la diferencia venosa arterial de  $CO_2$ , ha sido explorada mediante distintos métodos de obtención en pacientes con patología dispar. Atendiendo a que la distribución del flujo no es homogénea, existe amplia evidencia de que la circulación de territorios no vitales se ve afectada de manera más precoz, del mismo modo, en que también será la más tardía en la recuperación. Dada la relación fisiológica del  $P_{va}CO_2$  con el déficit de flujo, aparecieron distintos dispositivos cuyo objetivo se basaba en la monitorización de los territorios más susceptibles a los flujos bajos, aunque con una interpretación de los

resultados que todavía se mantenía incierta. Estas técnicas englobaban la medición tisular en el territorio cutáneo, la mucosa gástrica o sublingual, o métodos de detección en aire espirado [31].

En primer lugar, la tonometría gástrica, basada en la afectación de la circulación esplácnica en los estados de shock, utilizaba la medición de la  $PCO_2$  a nivel de la entrada gástrica. La alta difusión del dióxido de carbono, le confería la propiedad de difundirse al espacio gástrico donde un sensor detectaba la concentración de  $CO_2$  estimando un valor de  $PCO_2$ , reflejo del estado metabólico de la mucosa gástrica y por tanto de la potencial presencia de hipoperfusión. Diversos estudios demostraron el valor pronóstico en las fases precoces del shock séptico, sin embargo, la capacidad pronóstica parecía perderse a las 24h además de presentar múltiples limitaciones, entre ellas; técnica incomoda que precisaba de tener al paciente intubado sin nutrición enteral ni administración inhibidores de la bomba de protones (IBP). La calibración suponía un proceso largo, aproximadamente de unos 15 minutos, con una interpretación compleja derivada de las limitaciones metodológicas [32].

Por otro lado, la capnometría sublingual supuso una técnica que resultada relativamente sencilla de aplicar, con una buena correlación con la tonometría gástrica, la cual había demostrado su valor pronóstico y con capacidad discriminativa en relación a la supervivencia de los pacientes [33]. No obstante, el dispositivo dejó de comercializarse, por lo que no es posible su utilización.

En tercer lugar, la medición de la  $PCO_2$  a nivel transcutáneo, se basa nuevamente en la alta capacidad de difusión del  $CO_2$  esta vez a nivel de los tejidos, especialmente a nivel del lóbulo de la oreja [34]. Esta prometedora técnica ha demostrado que es capaz de discriminar pacientes en shock con implicaciones pronósticas y existe algún trabajo que evalúa su respuesta a la administración de volumen. Sin embargo, más estudios son precisos para evaluar la aplicabilidad y el impacto de la utilización de esta técnica.

Finalmente, diversos autores han demostrado una asociación entre el gasto cardíaco y la capnografía a través del  $CO_2$  espirado o “*end-tidal*” de  $CO_2$ . No obstante, existen numerosos condicionantes relacionados con el estado pulmonar, que pueden influenciar

sobre esta variable, como son el espacio muerto o la alteración de las áreas de ventilación/perfusión [35].

### 2.6.3 Coeficiente respiratorio y $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$

El coeficiente respiratorio (RQ) es una variable fisiológica que deriva de la corrección de la producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) por el consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ). No obstante, el cálculo de las variables que la integran, el  $VCO_2$  y el  $VO_2$ , son complejas de obtener a pie de cama. Atendiendo a la ecuación de Fick se deduce que:

$$VCO_2 = C_{(v-a)}CO_2 \times GC \qquad VO_2 = C_{(a-v)}O_2 \times GC$$

Dado que el coeficiente respiratorio resulta de la relación  $VCO_2/VO_2$ , se podría simplificar la formula a:

$$RQ = C_{(v-a)}CO_2 \times GC / C_{(a-v)}O_2 \times GC \cong C_{(v-a)}CO_2 / C_{(a-v)}O_2$$

El contenido de  $CO_2$  se obtiene a través de la ecuación de Douglas [25] como ya se ha explicado previamente. Este hecho implica una limitación importante del uso de la variable a pie de cama. La relación lineal que se le confiere desde el punto de vista fisiológico al  $CCO_2$  en relación a la  $PCO_2$ , ha motivado que varios autores propongan la substitución del  $CCO_2$  en el cálculo del coeficiente respiratorio (RQ) por el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , creando una variable aproximativa al RQ. Esta modificación facilita el cálculo acercándola a la utilización a pie de cama [28,37]. No obstante, la intercambiabilidad de ambos parámetros es un tema de debate y uno de los objetivos de este trabajo.

En cuanto a su interpretación, el valor de normalidad se aproxima a 1 (0,7-1) y su modificación se ha asociado a la persistencia de metabolismo anaeróbico en los estados de shock. El primer trabajo publicado a este respecto fue el de Mekontso y colegas, en el que demostró que para un punto de corte de 1,4 el  $P_{va}CO_2/C_{av}O_2$  era un mejor predictor de hiperlactatemia y por lo tanto de presencia de metabolismo anaerobio [37]. Además, presentaba un valor pronóstico sobre los pacientes en shock séptico superior al resto de

variables derivadas del  $O_2$  y el  $CO_2$ , con la posibilidad de dar una información a tiempo real del estado tisular.

Estos resultados se han visto ratificados por trabajos posteriores [38,39] y han motivado el estudio de esta variable y su potencial interpretación y aplicación en los pacientes en estado de shock, dado que el equilibrio en la relación  $VO_2/DO_2$  será fundamental para mantener el correcto funcionamiento de los tejidos.





### 3. HIPÓTESIS

Las variables metabólicas derivadas del  $\text{CO}_2$ , como son el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y la ratio  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ , son capaces de detectar el metabolismo anaerobio en los estados de shock, especialmente en el shock séptico. Dichas variables tienen un valor pronóstico y su consecuente integración al proceso de la resucitación hemodinámica tiene una potencial utilidad.

### 4. OBJETIVOS GENERALES DE LA TESIS

#### *Objetivo principal*

Determinar la utilidad de las variables metabólicas derivadas del  $\text{CO}_2$ , como el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ , en el paciente en shock séptico tras la normalización de las cifras de  $\text{S}_{\text{vcO}_2}$ , como herramientas en la valoración de la persistencia de disoxia tisular y/o metabolismo anaeróbico.

#### *Objetivos secundarios*

- Demostrar la habilidad del  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$  y del  $\text{P}_{\text{vaCO}_2}$  corregido por el  $\text{C}_{\text{avO}_2}$  a la hora de predecir la evolución del lactato en las fases tempranas del shock séptico.
- Explorar el impacto de la hiperoxia sobre el gap  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  durante las fases tempranas del shock séptico
- Explorar los factores que podrían intervenir en la diferencia entre  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  y  $\text{C}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ .
- Evaluar el valor pronóstico de las variables derivadas de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ , y analizar su asociación con la mortalidad.



## 5. METODOLOGÍA GENERAL

En el presente trabajo de tesis se presentan 3 artículos originales, unicéntricos, observacionales, dos de ellos de análisis prospectivos y uno retrospectivo. Todos ellos se llevaron a cabo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente de 30 camas, en el Hospital Universitario de Sabadell, vinculado con la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Los proyectos fueron aprobados por el Comité de ética del centro (Comitè Ètic d'Investigació Clínica, Fundació Parc Taulí. CEIC. Ref 2014/637). Los pacientes o familiares de referencia autorizaron mediante consentimiento informado la recogida y posterior utilización de los datos publicados.

Se realizó una recogida de gasometrías venosa central y arterial simultáneas, para la obtención de los parámetros metabólicos. Para ello, los investigadores comprobaron previamente la correcta colocación del catéter venoso central a través de una radiografía de tórax. Ambas muestras fueron procesadas por el equipo pertinente en el lugar de asistencia (ABL 700 series y el ABL 800 Flex; Radiometer Medical, Copenhagen, Denmark). Las variables medidas incluyeron: Presión arterial de oxígeno ( $P_aO_2$ ), Presión arterial de dióxido de carbono ( $P_aCO_2$ ), Presión venosa central de dióxido de carbono ( $P_{vc}CO_2$ ). La saturación arterial ( $S_aO_2$ ) y venosa central de oxígeno ( $S_{vc}O_2$ ), se calcularon de acuerdo a la curva de disociación de la oxi-hemoglobina. También se recogieron los niveles de lactato arterial y venoso central, y la concentración de hemoglobina (Hb). El contenido arterial ( $C_aCO_2$ ) y venoso central ( $C_{cv}CO_2$ ) de dióxido de carbono se determinaron de acuerdo a la fórmula de Douglas. El contenido venoso central-arterial de dióxido de carbono ( $C_{cva}CO_2$ ) se calculó con la diferencia de los parámetros previos. El contenido arterial de oxígeno ( $C_aO_2$ ), el contenido venoso central de oxígeno ( $C_{vc}O_2$ ), la diferencia del contenido arterio venoso central de oxígeno ( $C_{av}O_2$ ), la extracción de oxígeno ( $O_2ER$ ), el gap  $P_{cva}CO_2$ , la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , se calcularon siguiendo las siguientes fórmulas:

$$\cdot C_aO_2 = (1.34 \times S_aO_2 \times Hb) + (0.003 \times P_aO_2)$$

$$\cdot C_{cv}O_2 = (1.34 \times S_{cv}O_2 \times Hb) + (0.003 \times P_{cv}O_2)$$

$$\cdot C_{av}O_2 = C_aO_2 - C_{cv}O_2$$

- $P_{cva}CO_2 = P_{cv}CO_2 - P_aCO_2$
- $O_2ER = C_{av}O_2 / C_aO_2$
- $C_{cva}CO_2 = C_{cv}CO_2 - C_aCO_2$

Fórmula da Douglas:

- $CCO_2 \text{ sanguíneo} = CCO_2 \text{ en plasma} \times [1 - (0.0289 \times [Hb]) \div ([3.352 - 0.456 \times S_pO_2] \times [8.142 - pH])]$
- $CCO_2 \text{ en plasma} = 2.226 \times S \times \text{plasma } PCO_2 \times (1 + 10^{pH - pK'})$
- $S \text{ (solubilidad } CO_2 \text{ en plasma)} = 0.0307 + [0.00057 \times (37 - T)] + [0.00002 \times (37 - T)^2]$
- $pK' = 6.086 + [0.042 \times (7.4 - pH)] + [(38 - T) \times \{0.00472 + 0.00139 \times (7.4 - pH)\}]$

De la misma manera se recogieron variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca y presión arterial), como parte de la monitorización habitual a pie de cama (Monitor Intellivue MP 70; Phillips Medizinsystems, Boeblingen, Germany).

La metodología específica de cada trabajo se desarrolla en los capítulos 1, 2 y 3, y de manera más extensa en el Anexo 1.

## 6. CAPÍTULO 1

**La presión venosa central a arterial de CO<sub>2</sub> (P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>) combinado con el contenido arterio-venoso de O<sub>2</sub> (C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>) se asocia con la evolución del lactato en la resucitación hemodinámica del shock séptico precoz**

*El presente trabajo se desarrolla en la publicación n° 1 del Anexo 1*

*Jaume Mesquida, **Paula Saludes**, Guillem Gruartmoner, Cristina Espinal, Eva Torrents, Francisco Baigorri, Antonio Artigas*

### **Objetivo**

Dado que el valor normal o alto de la S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> es incapaz de discriminar la adecuada perfusión tisular y que se abogaba por la integración de otros marcadores de hipoxia como el P<sub>va</sub>CO<sub>2</sub>, en el primer trabajo realizado, el objetivo fue demostrar la habilidad del P<sub>va</sub>CO<sub>2</sub> y del P<sub>va</sub>CO<sub>2</sub> corregido por el C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> a la hora de predecir la evolución del lactato en el shock séptico.

### **Metodología**

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, donde se incluyeron aquellos pacientes en shock séptico durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI. Se definió la situación de sepsis grave o shock séptico según las definiciones internacionales [40]. Todos los pacientes fueron resucitados siguiendo las recomendaciones de las guías de la *Surviving Sepsis Campaign* [22]. Los criterios de exclusión fueron: edad <18 años y la presencia de foco infeccioso no controlado.

Una vez normalizadas las cifras de presión arterial media (PAM  $\geq$  65mmHG) y S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> ( $\geq$ 70%), y cuando el equipo médico responsable consideró que no era preciso realizar

más intervenciones (como expansión de volumen y/o modificación de vasopresores o inotrópicos), se recogieron muestras simultáneas sustraídas de la vía central venosa y del catéter arterial. Las variables medidas y los cálculos utilizados están especificados en el apartado de metodología general (capítulo 5) y más extensamente en el anexo 1, publicación nº1.

Todos los pares de gasometría (arterial y venosa central) solicitados a lo largo de las primeras 24 horas por su equipo habitual, fueron recogidas. Las características demográficas, el diagnóstico de admisión en UCI, el origen de la sepsis y el *Simplified Acute Physiology Score II* (SOFA II), fueron registrados en el momento del ingreso. De la misma manera se recogieron variables hemodinámicas (frecuencia cardíaca y presión arterial). Los pacientes fueron seguidos durante todo el ingreso en UCI, y la estancia en la unidad de críticos además de la mortalidad fueron analizadas.

### *Análisis estadístico*

El análisis estadístico se realizó mediante IBM SPSS statistics 20.0 software (IBM Corporation, Armonk, New York, USA). La distribución normal de las variables estudiadas se confirmó usando el test de Kolmogorov–Smirnov. En consecuencia, las variables continuas fueron expresadas como la media  $\pm$  la desviación estándar, y las variables categóricas fueron expresadas con la cifra absoluta o la proporción (%). Se realizó un análisis descriptivo.

Las correlaciones entre la  $P_{cva}CO_2$ , la  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ,  $S_{vc}O_2$  y el lactato se estudiaron mediante el test de Pearson. Teniendo en cuenta los estudios publicados previamente en referencia al aclaramiento del lactato, la mejora en las cifras de lactato fue definida como el descenso de al menos un 10% del valor de lactato previo [41, 42]. La comparación entre los pacientes que mejoraron respecto a los que no mejoraron las cifras de lactato, se estudió mediante el test de U de Mann–Whitney (en el primer set de muestras) y el test t

de Student (para la totalidad de las parejas de muestras) para las variables continuas, y para las variables categóricas, el test Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

La capacidad del  $P_{\text{cvaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  para predecir un descenso de los niveles de lactato  $\geq 10\%$  fue calculado mediante curva ROC (*receiver operator characteristic*), estimándose un valor de corte con relevancia clínica. Se utilizó una regresión logística binaria para determinar la odds ratio de un adecuado aclaramiento del lactato para el  $P_{\text{cvaCO}_2}$  y el  $P_{\text{cvaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$ , utilizando un valor de significación de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se estudiaron 35 pacientes en shock séptico. Las características demográficas, hemodinámicas y metabólicas se presentan en la Tabla 6.1. En el momento de la inclusión, los pacientes presentaban valores de PAM  $78 \pm 12$  mmHg,  $S_{\text{cvO}_2}$   $71 \pm 8\%$ , y lactato venoso  $39 \pm 49$  mg/dl. El cálculo de  $P_{\text{cvaCO}_2}$  fue de  $5.6 \pm 2.1$  mmHg, y del  $P_{\text{cvaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  fue  $1.6 \pm 0.7$  mmHg · dl/ml  $O_2$ . No se observó correlación entre la  $S_{\text{vcO}_2}$  y el lactato. El  $P_{\text{cvaCO}_2}$  en el momento de la inclusión se relacionó de forma inversamente proporcional con la  $S_{\text{vcO}_2}$  ( $r = -0.7$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que el  $P_{\text{cvaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  se relacionó directamente con los niveles de lactato ( $r = 0.73$ ,  $p < 0.001$ ).

La primera pareja de muestras gasométricas consecutiva se obtuvo tras  $3 \pm 2$  horas, ninguna de ellas tras acciones de resucitación. Cuando se compararon aquellos pacientes en los que el nivel de lactato disminuyó con los que no mejoraba, se mostraron niveles basales de  $P_{\text{cvaCO}_2}$  similares en el momento de la inclusión ( $6.1 \pm 2.3$  vs.  $5.1 \pm 1.9$  mmHg,  $p = 0.09$ ), sin embargo las cifras del ratio  $P_{\text{cvaCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  eran significativamente superiores ( $1.8 \pm 0.8$  vs.  $1.3 \pm 0.4$  mmHg · dl/ml  $O_2$ ,  $p = 0.02$ ) (Figura 6.1). No se observaron diferencias iniciales entre  $S_{\text{vcO}_2}$  o lactato en relación con el aclaramiento del lactato (Tabla 6.1). El análisis ROC de la ratio  $P_{\text{cvCO}_2}/C_{\text{avO}_2}$  mostró un área bajo la curva del 0.75 (95% intervalo de confianza = 0.6 a 0.92,  $p = 0.01$ ) en la predicción de un correcto lavado del lactato.



**Tabla 6.1. Características demográficas, hemodinámicas y metabólicas de los pacientes en el momento de la inclusión.** Se comparan las características principales en los pacientes de acuerdo a la evolución de sus valores de lactato.

	<b>Todos</b> (n = 35)	<b>Mejoría lactato</b> (≥ 10%) (n = 17)	<b>No-mejoría lactato</b> (<10%) (n = 18)	<b>valor p</b>
<b>Edad</b> (años)	65 ± 13	63 ± 14	69 ± 11	0.2
<b>Varón</b> (n, %)	22 (63)	10 (59)	12 (67)	0.8
<b>Etiología</b> (n, %)				
·respiratoria	8 (23)	4 (24)	4 (22)	0.8
·abdominal	14 (40)	7 (41)	7 (39)	
·tracto urinario	4 (11)	3 (18)	1 (6)	
·tejidos blandos	5 (14)	1 (6)	4 (22)	
·otros	4 (11)	2 (12)	2 (11)	
<b>SAPS II</b>	49 ± 11	47 ± 9	50 ± 12	0.5
<b>SOFA</b> (día 1)	9 ± 3	9 ± 3	9 ± 3	0.6
<b>VM</b> (n, %)	28 (80)	14 (82)	14 (78)	0.5

<b>FC</b> (min <sup>-1</sup> )	103 ± 14	103 ± 17	104 ± 13	0.8
<b>PAM</b> (mmHg)	78 ± 12	82 ± 11	71 ± 10	0.08
<b>Uso de NA</b> (%)	100	100	100	1
<b>Dosis de NA</b> (mcg/kg/min)	0.86 ± 0.65	0.66 ± 0.5	1.01 ± 0.75	<b>0.05</b>

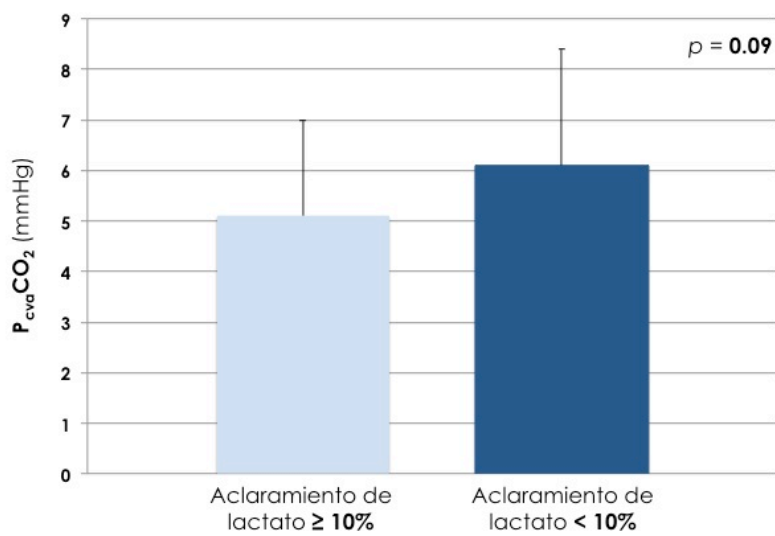
<b>Hb</b> (g/dL)	11.2 ± 2.0	12.2 ± 1.7	9.9 ± 2.0	<b>0.02</b>
<b>S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></b> (%)	71 ± 8	71 ± 8	72 ± 8	0.7
<b>Lactato</b> (mg/dL)	38 ± 48	30 ± 15	46 ± 65	0.8
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	5.6 ± 2.1	5.1 ± 1.9	6.1 ± 2.3	0.09
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg·dL/mL O <sub>2</sub> )	1.6 ± 0.7	1.3 ± 0.4	1.8 ± 0.8	<b>0.02</b>
<b>O<sub>2</sub>ER</b>	0.26 ± 0.09	0.25 ± 0.09	0.25 ± 0.08	0.9

<b>Estancia UCI</b> (días)	15 ± 10	17 ± 14	13 ± 10	0.5
<b>Mortalidad</b> (n, %)	10 (29)	3 (18)	7 (39)	0.2

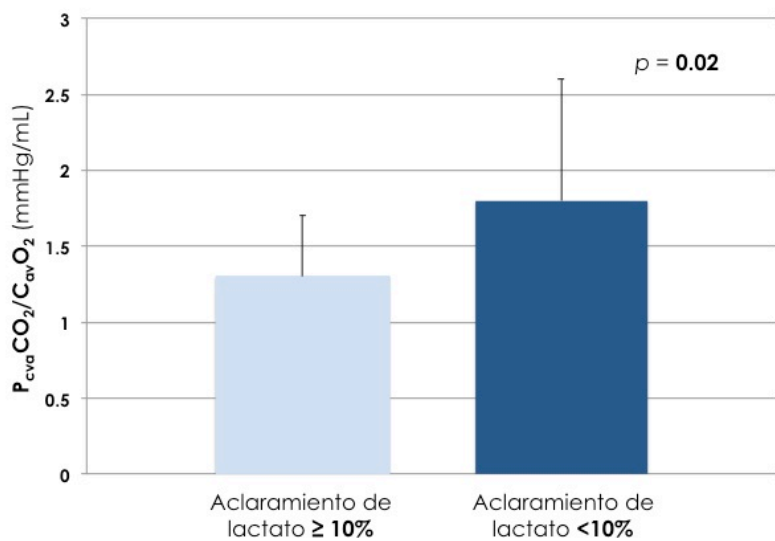
*SAPS II*, Simplified Acute Physiological Score; *SOFA*, Sequential Organ Failure Assessment score; *VM*, ventilación mecánica; *FC*, frecuencia cardíaca; *PAM*, presión arterial media; *NA*, noradrenalina; *Hb*, hemoglobina; *SvcO<sub>2</sub>*, saturación venosa central de oxígeno; *P<sub>cvaCO<sub>2</sub></sub>*, diferencia venosa central-a-arterial de dióxido de carbono; *P<sub>cvaCO<sub>2</sub></sub>*/C<sub>avO<sub>2</sub>, diferencia venosa central-a-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa central de contenido de oxígeno; *O<sub>2</sub>ER*, cociente de extracción de oxígeno; *UCI*, Unidad de Cuidados Intensivos</sub>

**Figura 6.1. Valores de  $P_{cvaCO_2}$  (A) y  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  (B) a la inclusión de acuerdo al adecuado aclaramiento de lactato.**

**A**



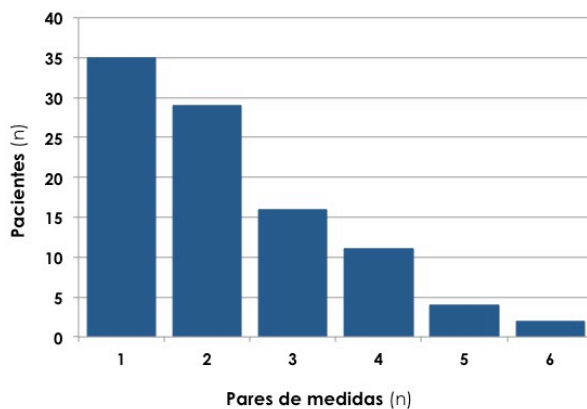
**B**



### Seguimiento tras veinticuatro horas

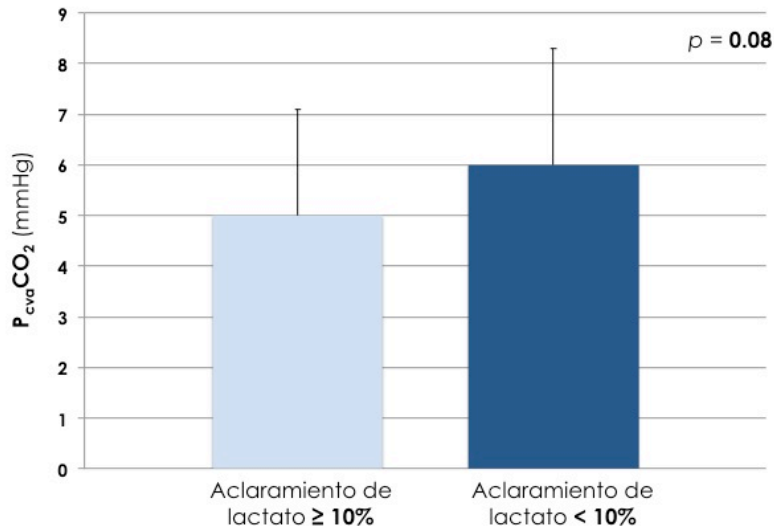
Durante el período de seguimiento, se obtuvieron un total de 97 pares de gasometrías. El número de parejas de gasometrías para cada paciente se muestra en la Figura 6.2. El tiempo transcurrido entre gasometrías consecutivas fue de  $3 \pm 2$  horas. La no mejoría en los valores de lactatos se asoció con valores mayores de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  en las medidas previas ( $1.9 \pm 0.9$  vs.  $1.2 \pm 0.4$  mmHg · dl/ml O<sub>2</sub>,  $p < 0.001$ ), mientras que el gap  $P_{cvaCO_2}$  no presentaba cambios significativos ( $6.0 \pm 2.3$  vs.  $5.0 \pm 2.1$  mmHg,  $p = 0.08$ ) (Figura 6.3). Valores mayores de  $S_vCO_2$  fueron también observados en aquellos pacientes en los que los niveles de lactato no se aclararon a lo largo de las horas ( $73 \pm 8$  vs.  $68 \pm 9\%$ ,  $p = 0.01$ ). Cuando se evaluó la habilidad de estos parámetros para predecir una adecuada evolución del lactato, para la totalidad de las 97 pares de muestras, el análisis ROC de la ratio  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$ , mostró un área bajo la curva del 0.82 (IC 95% 0.73 a 0.92,  $p < 0.001$ ), y un punto de corte de 1.4 como valor con mayor sensibilidad (0.8) y especificidad (0.75). El análisis de la curva ROC para el  $P_{vcaCO_2}$  mostro un área bajo la curva de 0.62 ( $p = 0.07$ ) en la predicción en la mejora de los niveles de lactato. La odds ratio para un correcto aclaramiento del lactato fue del 0.1 (IC 95% 0.03 a 0.3,  $p < 0.001$ ) en aquellos pacientes con valores elevados de  $P_{cvaCO_2}/C_{avO_2}$  ( $\geq 1.4$ ), mientras que no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.1$ ) para aquellos pacientes con  $P_{cvaCO_2} \geq 6$  mmHg.

**Figura 6.2. Número de pares de medidas para cada paciente estudiado durante el periodo de seguimiento de 24 horas.** Cada par de medidas consiste en dos mediciones consecutivas ( $3 \pm 2$  horas) de muestras simultáneas de sangre arterial y sangre venosa central, permitiendo el cálculo del aclaramiento de lactato.

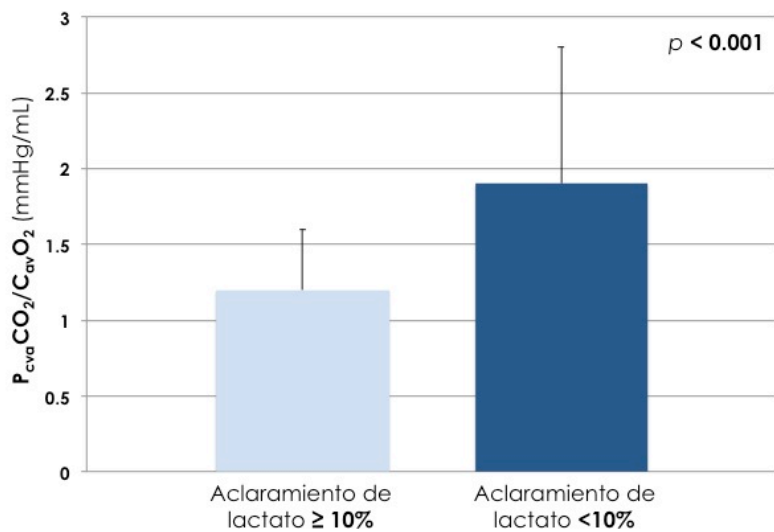


**Figura 6.3. Valores de  $P_{cva}CO_2$  (A) y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (B) durante el periodo de seguimiento de 24 horas de acuerdo al adecuado aclaramiento de lactato.**

**A**



**B**



La mortalidad en la población estudiada fue del 29% (10 pacientes). Los individuos que fallecieron presentaron niveles de lactato,  $S_{vc}O_2$  y  $P_{cva}CO_2$  gap similares en el momento de la inclusión, pero mostraron valores significativamente más elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ( $1.9 \pm 0.9$  en no supervivientes vs  $1.45 \pm 0.45$  en supervivientes,  $p = 0.03$ ) (Tabla 6.2).

**Tabla 6.2. Características de los pacientes supervivientes frente a no-supervivientes de la estancia en UCI.** Se muestran las principales características en el momento de la inclusión, así como la evolución del SOFA en los primeros 4 días.

	<b>Supervivientes</b> (n = 25)	<b>No-supervivientes</b> (n = 10)	<b>valor</b> <i>p</i>
<b>Edad</b> (años)	65 ± 13	67 ± 13	0.6
<b>SAPS II</b>	47 ± 10	53 ± 12	0.5
<b>SOFA</b> (día 1)	9 ± 3	9 ± 3	0.7
<b>FC</b> (min <sup>-1</sup> )	103 ± 15	103 ± 12	0.9
<b>PAM</b> (mmHg)	81 ± 11	69 ± 12	0.07
<b>Dosis NA</b> (mcg/kg/min)	0.85 ± 0.65	0.93 ± 0.73	0.7
<b>Hb</b> (g/dL)	11.7 ± 1.8	9.6 ± 2.1	0.1
<b>S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub></b> (%)	71 ± 9	71 ± 6	0.9
<b>Lactato</b> (mg/dL)	25 ± 10	69 ± 83	0.8
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub></b> (mmHg)	5.4 ± 2.3	6.0 ± 1.5	0.3
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub></b> (mmHg·dL/mL O <sub>2</sub> )	1.4 ± 0.5	1.9 ± 0.9	<b>0.03</b>
<b>Delta SOFA</b> (día 4)	-3 ± 3	1 ± 4	<b>0.02</b>

*SAPS II*, Simplified Acute Physiological Score; *SOFA*, Sequential Organ Failure Assessment score; *FC*, frecuencia cardíaca; *PAM*, presión arterial media; *NA*, noradrenalina; *Hb*, hemoglobina; *S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>*, saturación venosa central de oxígeno; *P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>*, diferencia venosa central-a-arterial de dióxido de carbono; *P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>*, diferencia venosa central-a-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa central de contenido de oxígeno; *Delta SOFA*, (SOFA a día 4) - (SOFA a día 1).

## Discusión

Los principales resultados de nuestro estudio fueron, que en una muestra de pacientes con shock séptico, en los que las cifras de PAM y  $S_{vc}O_2$  se han normalizado, valores elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se asociaron a una falta de mejoría en los niveles de lactato en las horas subsiguientes, asociándose esta condición con mortalidad. En nuestra población, la habilidad del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  para predecir la evolución del lactato, fue mayor que el gap  $P_{cva}CO_2$ . Hasta el momento, este es el primer estudio que ha explorado este tema, validando la potencial utilidad de la integración del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en el proceso de la resucitación hemodinámica en el shock séptico.

El presente estudio tenía como objetivo aportar nueva información a la pregunta clínica diaria de si deberíamos parar o continuar con la resucitación en esos pacientes en shock séptico que, una vez han alcanzado los niveles adecuados de PAM y  $S_{vc}O_2$ , persisten con valores de lactato elevados. De acuerdo con las actuales guías internacionales [43], la normalización de los niveles de  $S_{vc}O_2$  como marcador global de adecuación de la oxigenación tisular, debería ser suficiente. Por otro lado, la utilización del aclaramiento del lactato, como guía en el proceso de la resucitación ha demostrado ser igual de efectivo que la  $S_{vc}O_2$  [41]. Sin embargo, la información a tiempo real aportada por la  $S_{vc}O_2$  supone un factor decisivo, en contraposición al tiempo necesario para valorar la monitorización del lactato. En la práctica clínica, un adecuado conocimiento del valor y las limitaciones de ambas variables sería lo deseado para la correcta interpretación de cada escenario, así como para la adecuada toma de decisiones.

En los últimos años, algunos estudios, han corroborado el valor pronóstico del gap  $P_{cva}CO_2$  en distintas condiciones [27-29, 44], y este parámetro ha sido propuesto como marcador adicional de la adecuación en la perfusión tisular [27]. Además, este valor parece mantener su capacidad discriminativa a pesar de valores de  $S_{vc}O_2$  normales [27, 29, 44]. De acuerdo con estas observaciones, se ha sugerido que la adición del  $P_{cva}CO_2$  como objetivo en el proceso de la resucitación en el shock séptico podría ser beneficioso

[27], aunque hasta la fecha no hay estudios prospectivos intervencionistas que exploren este hecho.

Además, algunos autores han sugerido que la corrección del gap  $P_{cva}CO_2$  por al  $C_{av}O_2$  ( $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ) podría mejorar este valor como marcador de metabolismo anaerobio [37, 38]. La ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se ha propuesto como un valor de aproximación del coeficiente respiratorio, que supone la relación entre la producción global de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) y el consumo global de oxígeno ( $VO_2$ ). De acuerdo con la ecuación de Fick,  $VO_2$  es igual al producto del gasto cardíaco (GC) por el  $C_{av}O_2$ . De forma similar, la producción global de  $CO_2$  es igual al producto del gasto cardíaco por el  $C_{cva}CO_2$  (diferencia del contenido venoso central-a-arterial de dióxido de carbono). El coeficiente respiratorio es por tanto equivalente al  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Incrementos en la producción del  $CO_2$ , en relación al consumo de oxígeno, ocurren en situaciones de hipoxia tisular, de forma que valores superiores a 1, se pueden atribuir a la presencia de metabolismo anaerobio. Atendiendo que el valor fisiológico del contenido de dióxido de carbono incluye la presión parcial, se atribuye una relación cuasi lineal de ambas variables, siendo aceptada la utilizando el  $P_{cva}CO_2$  como un subrogado del  $C_{cva}CO_2$  [37, 38].

En el presente estudio, se propone que tanto los incrementos en el gap  $P_{cva}CO_2$  como del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , al final de la resucitación hemodinámica podrían ser predictivos de un aclaramiento de lactato inadecuado, y por lo tanto, son herramientas útiles en la toma de decisiones.

#### *El $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ como marcador de metabolismo anaerobio*

Mekontso-Dessap y colaboradores sugirieron que la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría ser reflejo del metabolismo anaerobio, demostrando una correlación positiva entre este parámetro y el lactato [37]. En realidad, en su estudio la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  fue superior a la  $S_{vc}O_2$  y el  $P_{cva}CO_2$  a la hora de predecir valores elevados de lactato. Nuestro estudio fue diseñado para ir un paso más allá, de forma que se valorara la capacidad del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  para

predecir el correcto aclaramiento del lactato. Una vez más, nuestros resultados refuerzan la hipótesis de que la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  es un mejor predictor del metabolismo anaerobio que el gap  $P_{cva}CO_2$ . Además, el valor de lactato en el momento de la inclusión no se asoció con su evolución, fortaleciendo el concepto de que un valor de lactato elevado en un momento puntual no traduce necesariamente la presencia de metabolismo anaerobio. En un estudio reciente, Monnet y colaboradores mostraron que, tras la expansión de volumen, entre los pacientes considerados como respondedores (aumento del gasto cardíaco), solo aquellos pacientes con valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  elevados incrementaban el  $VO_2$  [38]. En otras palabras, la capacidad para incrementar la tasa metabólica, tras aumentar la disponibilidad de oxígeno, fue solo observado en los pacientes con valores elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . De acuerdo con esos resultados, los autores introducen la idea de que el  $VO_2$  solo sería incrementado en respuesta a un aumento del transporte global de oxígeno cuando el  $VO_2$  es insuficiente (situación de dependencia del transporte de oxígeno), lo que es sugerido por valores elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Lamentablemente, no se realizó un cálculo del  $VO_2$  o del transporte global de oxígeno en nuestros pacientes. Sin embargo, en conjunto, nuestros resultados están en concordancia con estas observaciones, por lo que hipotetizamos que en esos pacientes en los que el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  está aumentado, tienen un  $VO_2$  limitado, produciendo metabolismo anaerobio y consecuentemente el organismo será incapaz de disminuir los niveles de lactato en las siguientes horas.

Por último, a pesar de que el presente estudio no posee la potencia suficiente para evaluar el valor pronóstico del gap  $P_{cva}CO_2$  y del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en términos de evolución del fracaso orgánico o supervivencia, nuestros datos sugieren una asociación significativa entre mortalidad y valores elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  al final del proceso de la resucitación guiada por objetivos. La asociación entre el gap  $P_{cva}CO_2$  y el pronóstico ha sido demostrado de forma consistente en distintos escenarios, incluso tras la normalización de la  $S_{vc}O_2$  [27-29, 44]. A pesar de no poder reproducir el valor pronóstico del gap de  $P_{cva}CO_2$ , nuestros datos sugieren que el significado pronóstico mejora cuando se corrige el  $P_{cva}CO_2$  por el  $C_{av}O_2$ . Independientemente de los resultados respecto a la mortalidad, la demostración de que la ratio de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  puede predecir la evolución del lactato, fortalece su valor y lo acerca a la práctica clínica. Puesto que el correcto aclaramiento del lactato se ha relacionado de forma repetida con la evolución de los



pacientes [42, 44], la capacidad de predicción de este parámetro podría ser útil para la toma de decisiones, tales como continuar las maniobras de resucitación, o evitar las intervenciones innecesarias, y por lo tanto evitar los posibles efectos deletéreos.

### *Limitaciones*

Existen múltiples limitaciones a tener en cuenta en relación a los resultados obtenidos. En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, lo que implica una limitación a la hora de generalizar a otras unidades de críticos. Por otro lado, la homogeneidad de nuestro proceso de resucitación fortalece el valor de los resultados observados. En segundo lugar, no se pudo establecer una relación entre el gap  $P_{cva}CO_2$  y el aclaramiento de lactato, aunque la tendencia observada en aquellos valores mayor de  $P_{cva}CO_2$  en pacientes que no pudieron disminuir sus niveles de lactato podría sugerir que la falta de significación se debiera al número limitado de la muestra.

Una limitación adicional se derivaría de la falta de estandarización en cuanto a los momentos de la determinación en la medición de lactato. Dado que se trata de un estudio observacional, se realizaron análisis pareados de gases en sangre según indicación del equipo médico responsable, sin la intervención de los investigadores. Aunque la práctica actual en nuestra UCI incluye la verificación de una  $S_{cv}O_2$  normalizada mantenida y la confirmación de un correcto aclaramiento de lactato, el momento de esta verificación fue heterogéneo. Por lo tanto, el segundo par de mediciones se asoció con la variabilidad del tiempo. Sin embargo, el tiempo transcurrido entre las mediciones fue de  $3 \pm 2$  horas, lo que va acorde con trabajos clínicos previos que evalúan de forma prospectiva la relación entre el aclaramiento de lactato y el pronóstico [44, 45].

En cuanto al valor pronóstico de la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , debemos ser cautelosos. Como se discutió anteriormente, el presente estudio no fue diseñado para este propósito, y el tamaño reducido de la muestra podría limitar el significado de la asociación con la mortalidad, como sugiere la ausencia de predicción de mortalidad mediante el APACHE

II. Aunque la literatura existente ha propuesto el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como un sustituto del cociente respiratorio, varias situaciones podrían afectar la relación entre el contenido de dióxido de carbono y la presión parcial de dióxido de carbono, como es el efecto Haldane [46]. Las saturaciones de oxígeno se calcularon a partir de la presión parcial de los valores de oxígeno, no medidos por co-oximetría, siendo una posible fuente de error en los valores de  $S_{cv}O_2$  mostrados.

Finalmente, analizamos el valor de  $P_{cva}CO_2$  y la relación  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  una vez alcanzado el objetivo de  $S_{cv}O_2$  recomendada. Sin embargo, dado que el valor de  $S_{cv}O_2$  puede estar limitado en condiciones de sepsis, como cuando se produce un déficit de extracción de oxígeno, la utilidad del  $P_{cva}CO_2$  o la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  independientemente de la  $S_{cv}O_2$ , merece un mayor estudio. Lamentablemente, este problema no fue abordado en nuestro estudio.

## **Conclusiones**

En una población de pacientes en shock séptico con PAM y  $S_{cv}O_2$  normalizadas, la presencia de valores elevados de la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  redujo significativamente las probabilidades de un aclaramiento de lactato adecuado durante las siguientes horas.

La integración de este parámetro en futuros algoritmos de reanimación podría ser útil para obtener información en tiempo real sobre la adecuación de la perfusión tisular, ayudando en el proceso de toma de decisiones, como cuándo continuar reanimando el tejido y/o cuándo detener las intervenciones, a pesar de mantener altos niveles de lactato.



## 7. CAPÍTULO 2

### **Diferencia de dióxido de carbono venoso central a arterial ( $P_{cva}CO_2$ ) y el efecto de la hiperoxia venosa: ¿Un factor limitante o un marcador adicional de la severidad del shock séptico?**

*Este trabajo se desarrolla en la publicación nº2 del Anexo 1*

*P. Saludes, L. Proença, G. Gruartmoner, L. Enseñat, A. Pérez-Madrigal, C. Espinal, J. Mesquida*

#### **Objetivo**

La diferencia venosa central a arterial de dióxido de carbono ( $P_{cva}CO_2$ ) ha demostrado su valor pronóstico en el paciente crítico en situación de shock séptico, y las recomendaciones de expertos actualmente abogan por continuar con las intervenciones de resucitación cuando el  $P_{cva}CO_2$  está elevado. La combinación del  $P_{cva}CO_2$  con el contenido arterio-venoso de oxígeno ( $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ) parece mejorar su rendimiento evaluando el metabolismo anaerobio. Sin embargo, el hecho de que los valores de  $PCO_2$  se puedan ver alterados por el contenido de  $O_2$  sanguíneo (Efecto Haldane), se ha presentado como una limitación de las variables derivadas del  $PCO_2$ . El presente estudio tiene por objetivo explorar el impacto de la hiperoxia sobre el gap  $P_{cva}CO_2$  y la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  durante las fases tempranas del shock séptico.

#### **Metodología**

##### *Pacientes y reclutamiento*

Se trata de un estudio observacional prospectivo, donde se admitieron aquellos pacientes en situación de shock, con necesidad de ventilación mecánica (VM), en las primeras 24h

de ingreso en la UCI. Tan solo tras la normalización y estabilización de la presión arterial media durante el proceso de resucitación ( $PAM \geq 65\text{mmHg}$ , al menos 30 minutos), se estudiaron los pacientes. Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 18 años, embarazo y requerir una fracción de oxígeno inspirada ( $FiO_2 \geq 0.5$ ) [47]. En el momento de la inclusión, se obtuvieron de manera simultánea, muestras de la línea venosa central y del catéter arterial y una vez obtenidos los valores basales, se realizó un test de hiperoxia transitoria.

La maniobra de hiperoxigenación transitoria, u *Oxygen Challenge Test* (OCT), ha sido descrita previamente en la literatura, y consiste en incrementar la fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) a 1 durante un período de 5 minutos. Al final de la prueba, una segunda pareja de muestras simultáneas, venosa central y arterial, fueron extraídas. Las variables recogidas y las fórmulas empleadas, se incluyen en el apartado de metodología general (capítulo 5) y de forma más ampliada en el Anexo 1, publicación nº2.

#### *Análisis estadístico*

La distribución de las diferentes variables estudiadas se evaluó mediante el test Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis descriptivo. Las variables categóricas se expresaron como recuentos y porcentajes relativos, y las variables continuas, como medianas y rangos intercuartiles (IQR). Los cambios en las variables, derivados del OCT, se compararon utilizando el test de Wilcoxon Signed Rank para las medidas repetidas. La relación entre las variables derivadas del dióxido de carbono, oxigenación y los parámetros metabólicos en el momento de la inclusión, y los incrementos de oxígeno causados por el OCT, se exploraron utilizando el test  $\rho$  de Spearman. Se utilizó un análisis de regresión lineal para evaluar la asociación entre las variables de  $CO_2$  y los incrementos de  $O_2$ . Un valor de  $p$  de 0.05 o inferior, se consideró significativo.

## Resultados

Se estudiaron un total de 20 pacientes, de los cuales la principal causa de insuficiencia cardiovascular fue el shock séptico. Las características basales se encuentran resumidas en la Tabla 7.1.

**Tabla 7.1. Características demográficas, hemodinámicas y metabólicas de los pacientes en el momento de la inclusión.**

<b>Todos</b>	
(n = 20)	
<b>Edad (años)</b>	59 (47, 70)
<b>Varón (%)</b>	13 (65)
<b>Etiología del shock (%)</b>	
· Séptico	14 (70)
· Cardiogénico	2 (10)
· Hemorragia	2 (10)
· Otros	2 (10)
<b>Ventilación mecánica (%)</b>	20 (100)
<b>Uso de noradrenalina (%)</b>	20 (100)
<b>Lactato arterial (mg/dL)</b>	21 (12, 31)
<b>Hb (g/dL)</b>	11 (9.3, 12.8)
<b>BD (mmol/L)</b>	-5 (-9, 0)
<b>S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub> (%)</b>	73 (61, 78)
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	6.8 (4.9, 8.1)
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> (mmHg/mL)</b>	1.9 (1.4, 2.2)
<b>C<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub></b>	1.15 (0.86,1.4)

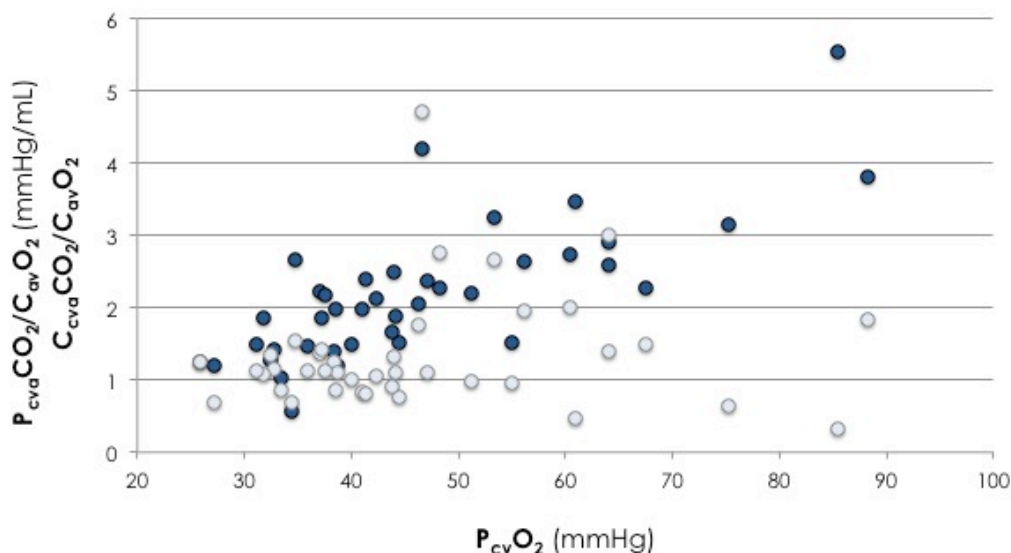
*VM*, Ventilación mecánica; *FiO<sub>2</sub>*, fracción inspirada de oxígeno; *FC*, frecuencia cardíaca; *PAM*, presión arterial media; *NA*, noradrenalina; *Hb*, hemoglobina; *BD*, déficit de bases; *SvcO<sub>2</sub>*, saturación venosa central de oxígeno; *C<sub>cv</sub>O<sub>2</sub>*, contenido venoso central de oxígeno; *O<sub>2</sub>ER*, fracción de extracción de oxígeno; *P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>*, diferencia veno-arterial de

dióxido de carbono;  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno;  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de contenido de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno. Los valores se presentan como mediana (IQR) o como número absoluto (%) según corresponda.

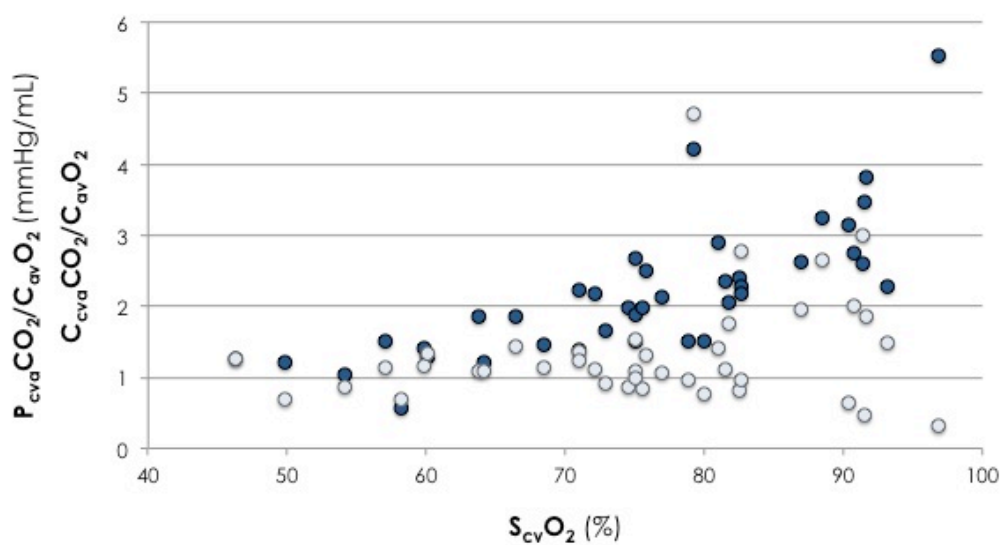
En el momento de la inclusión, los valores de  $P_{cva}CO_2$  no mostraron una correlación significativa con los parámetros de oxigenación global. Ambos, los valores basales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionaron con el lactato ( $rho$  0.6,  $p$  0.01; y  $rho$  0.6,  $p$  0.01, respectivamente), mientras que solo el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  mostró correlación significativa con la  $S_{vc}O_2$  ( $rho$  0.8,  $p < 0.001$ ) (Figura 7.1) y una relación inversa con la  $O_2ER$  ( $rho$  -0.7,  $p < 0.001$ ).

**Figura 7.1. Correlaciones entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  con la presión venosa central de oxígeno ( $P_{vc}O_2$ ) y saturación venosa central de oxígeno ( $S_{vc}O_2$ ).** Se muestran el total de valores a la inclusión y al final del OCT. Los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (círculos oscuros) se correlacionaron de forma significativa tanto con la  $P_{vc}O_2$  ( $rho$  0.8,  $p < 0.001$ ; Figure 1A) como con la  $S_{vc}O_2$  ( $rho$  0.8,  $p < 0.001$ ; Figure 1B), mientras que los valores de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (círculos claros) no se correlacionaron con ninguna de estas dos variables.

### 1A



1B



$P_{vc}O_2$ , presión venosa central de oxígeno;  $S_{vc}O_2$ , saturación venosa central de oxígeno;  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno;  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de contenido de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno

### *Impacto del test de hiperoxia*

La hiperoxia realizada durante un período de 5 minutos incrementó de forma significativa los parámetros de oxigenación (presión, saturación y contenido de  $O_2$ ) tanto en sangre a nivel arterial como venosa central (Tabla 7.2).

La presión de dióxido de carbono cambió de forma significativa solo en la muestra venosa. El  $C_{cva}CO_2$  no se modificó, mientras que la  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se incrementaron de forma significativa con el OCT (Figura 7.2).



**Tabla 7.2. Impacto del test de hiperoxia (OCT) sobre los valores gasométricos.**

<b>Sangre arterial</b>	<b>Basal</b>	<b>OCT</b>	<b>p</b>
<b>pH<sub>a</sub></b>	7.37 (7.26, 7.42)	7.35 (7.30, 7.41)	0.9
<b>P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	84 (70, 101)	385 (305, 431)	< 0.001
<b>P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>(mmHg)</b>	38 (34, 41)	38 (36, 41)	0.5
<b>S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (%)</b>	96 (94, 97)	99 (99, 100)	< 0.001
<b>C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> (mL)</b>	14.5 (12.6, 16.6)	15.4 (14.5, 17.3)	0.001
<b>C<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> (mL)</b>	49 (41, 60)	51 (43, 61)	0.1
<b>BD (mmol/L)</b>	-5 (-9, 0)	-4 (-9, 0)	0.7

**Sangre venosa central**

<b>pH<sub>v</sub></b>	7.33 (7.25, 7.37)	7.31 (7.26, 7.36)	0.01
<b>P<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> (mmHg)</b>	38 (34, 44)	48 (40, 63)	< 0.001
<b>P<sub>cv</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	44 (41, 48)	46 (43, 49)	0.001
<b>S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> (%)</b>	73 (61, 78)	83 (73, 91)	< 0.001
<b>C<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> (mL)</b>	11 (9, 12)	12.2 (10.7, 13.2)	0.001
<b>C<sub>cv</sub>CO<sub>2</sub> (mL)</b>	53 (46, 64)	54 (45, 65)	0.1

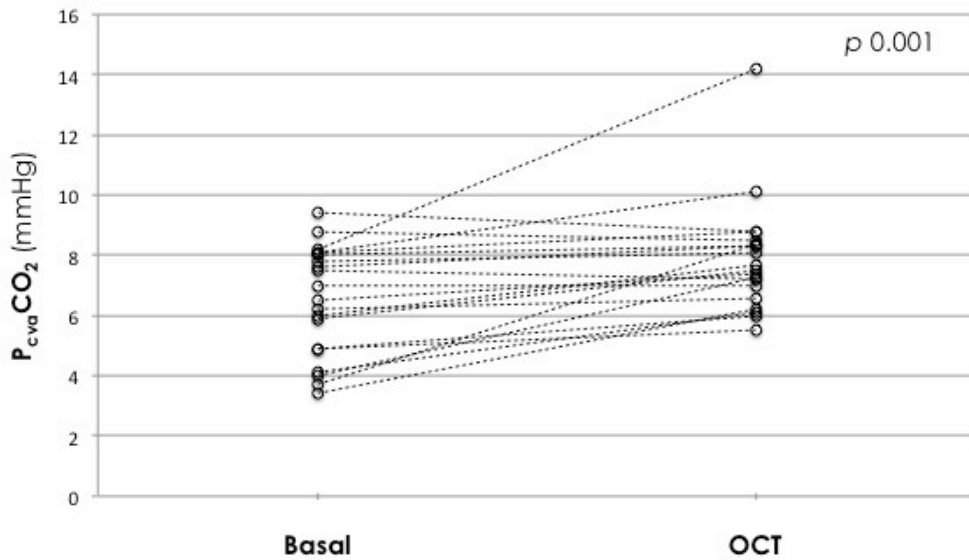
<b>O<sub>2</sub>ER</b>	0.27 (0.18, 0.36)	0.22 (0.14, 0.3)	< 0.001
<b>C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> (mL)</b>	3.8 (2.5, 5)	3.4 (2.3, 4.7)	0.003
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	6.8 (4.9, 8.1)	7.6 (6.7, 8.5)	0.001
<b>C<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> (mL)</b>	4.5 (3.1, 5.9)	4.6 (3.3, 6.8)	0.6
<b>P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> (mmHg/mL)</b>	1.9 (1.4, 2.2)	2.3 (1.8, 3)	< 0.001
<b>C<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub></b>	1.15 (0.86, 1.4)	1.11 (0.92, 1.93)	0.8

*PaO<sub>2</sub>*, presión arterial de oxígeno; *PaCO<sub>2</sub>*, presión arterial de dióxido de carbono; *SaO<sub>2</sub>*, saturación arterial de oxígeno; *C<sub>a</sub>O<sub>2</sub>*, contenido arterial de oxígeno; *C<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>*, contenido arterial de dióxido de carbono; *BD*, déficit de bases; *PcvO<sub>2</sub>*, presión venosa central de oxígeno; *PcvCO<sub>2</sub>*, presión venosa central de dióxido de carbono; *SvcO<sub>2</sub>*, saturación venosa central de oxígeno; *C<sub>cv</sub>O<sub>2</sub>*, contenido venoso central de oxígeno; *C<sub>cv</sub>CO<sub>2</sub>*, contenido venoso central de dióxido de carbono; *O<sub>2</sub>ER*, fracción de extracción de oxígeno; *C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>*, diferencia arterio-venosa central de contenido de oxígeno;

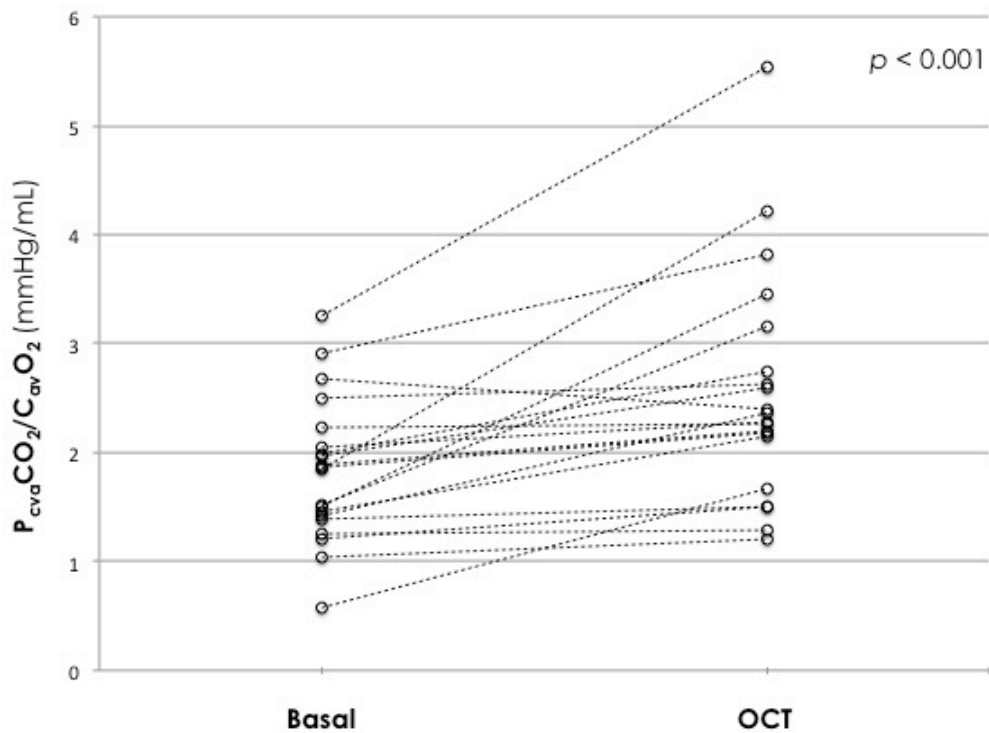
$P_{cva}CO_2$ , diferencia veno-arterial de presión de dióxido de carbono;  $C_{cva}CO_2$ , diferencia veno-arterial de contenido de dióxido de carbono. Los valores se presentan como mediana (IQR)

**Figura 7.2. Efecto del OCT sobre los valores de  $P_{cva}CO_2$  (2A) y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (2B).** Se muestran los valores basales y al final del OCT para cada individuo. El test de hiperoxigenación de 5 minutos provocó incrementos significativos en ambos parámetros.

2A



2B



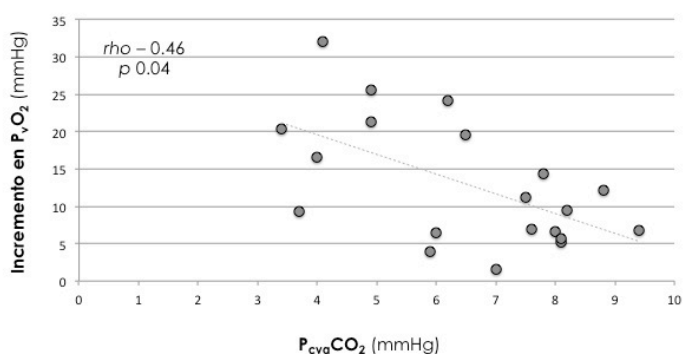
OCT, Oxygen Challenge Test;  $P_{cvaCO_2}$ , diferencia veno-arterial de presión de dióxido de carbono;  $P_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno

A pesar de que, de forma global, el  $C_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  no se incremento ni se redujo de forma significativa, se observaron variaciones aleatorias en un 33% del conjunto de los segundos valores calculados [48] (Anexo 2. Material suplementario publicación nº 2. Figura S1). Mientras que los valores basales del  $P_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  y la ratio  $C_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  mostraban una correlación significativa ( $\rho$  0.7,  $p$  0.001), esta correlación no se observó cuando se analizaron el  $P_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  y el  $C_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  en el OCT. La correlación entre el  $P_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  y lactato también se perdía tras la maniobra de hiperoxia.

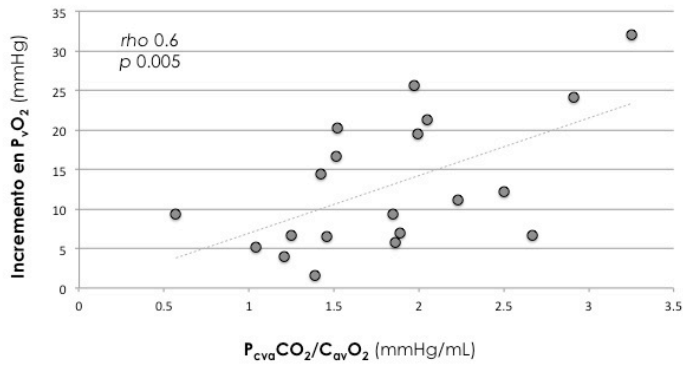
La magnitud de la transmisión de oxígeno al compartimento venoso central, cuantificado con el incremento de la  $P_{vc}O_2$  tras el OCT, se correlacionaba de manera directa con los niveles basales de  $P_{cvaCO_2}$  y la  $O_2ER$  (Figura 7.3).

**Figura 7.3. Relación entre los diferentes parámetros metabólicos estudiados y la magnitud del incremento en la  $PO_2$  venosa.** La transmisión de  $PO_2$  al compartimento venoso durante el OCT se correlacionó significativamente con los valores de  $P_{cvaCO_2}$  (A),  $P_{cvaCO_2}/C_{av}O_2$  (B),  $S_{cv}O_2$  (C) y  $O_2ER$  (D) en el momento de la inclusión.

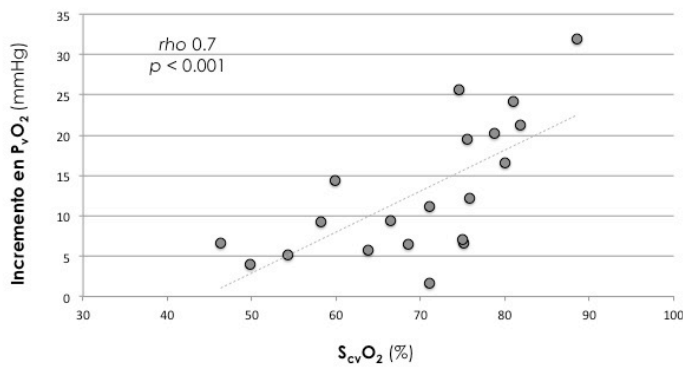
A



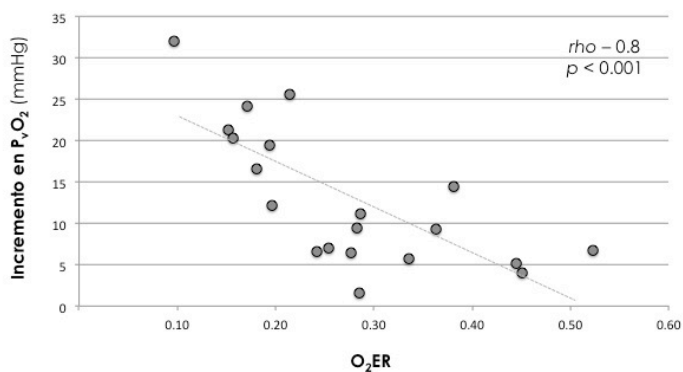
**B**



**C**



**D**



$PO_2$ , presión parcial de oxígeno;  $OCT$ , Oxygen Challenge Test;  $ScvO_2$ , saturación venosa central de oxígeno;  $O_2ER$ , fracción de extracción de oxígeno;  $P_{cv}CO_2$ , diferencia veno-arterial de presión de dióxido de carbono;  $P_{cv}CO_2/C_{av}O_2$ , diferencia veno-arterial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa de contenido de oxígeno

El incremento de  $P_{vc}O_2$  también se relacionó con el incremento de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ( $\rho$  0.5,  $p$  0.02), pero no con el incremento del  $P_{cva}CO_2$ . La magnitud del cambio en el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionó de manera significativa con la magnitud de aumento de la  $P_{cva}CO_2$  ( $\rho$  0.8,  $p < 0.001$ ). El análisis de regresión lineal determinó que cambios absolutos en la  $P_{cva}CO_2$  tras la prueba de hiperoxigenación se relacionaba de manera significativa con los valores basales de  $P_{cva}CO_2$  ( $\beta = -0.61$ ; 95% CI (-1.08, -0.07);  $p$  0.03), mientras que incrementos netos en el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se relacionaron de manera directa con la magnitud de aumento del  $P_{cva}CO_2$  ( $\beta = 0.69$ ; 95% CI (0.02, 0.11);  $p$  0.01) y no con los niveles basales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

### *Variables derivadas del $CO_2$ y resultados*

La mortalidad en la UCI de la población estudiada fue del 45% (9 pacientes). Los valores de lactatos en el momento de la inclusión fueron mayores en aquellos pacientes que no sobrevivieron [31 (19, 81) vs. 15 (10, 27),  $p$  0.01], mientras que no hubo diferencias en los valores iniciales de  $P_{cva}CO_2$  y  $S_{vc}O_2$ . Aquellos pacientes que fallecieron, presentaban valores significativamente mayores tanto para  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en el momentos de la inclusión, al contrario de los no supervivientes [ $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  2.23 (1.86, 2.8) vs. 1.46 (1.21, 1.89),  $p < 0.01$ ; y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  1.37 (1.12, 1.49) vs. 0.96 (0.77, 1.25),  $p$  0.03]. El valor resultante de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  al final de la OCT fue todavía significativamente mayor en aquellos pacientes que no sobrevivieron [2.6 (2.3, 4) vs. 2.1 (1.5, 2.7),  $p$  0.03].

## **Discusión**

El principal hallazgo en el presente estudio se basa en que las variaciones en la oxigenación sanguínea no relacionadas con el flujo, modifican de forma significativa los parámetros derivados del dióxido de carbono, como el  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Por lo tanto, la oxigenación del paciente deberá ser de consideración cuando se utilicen las variables derivadas del  $CO_2$  en el proceso de la resucitación hemodinámica. Nuestros

datos complementan la evidencia existente con respecto a los valores de  $P_{cva}CO_2$  y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en el paciente crítico, sugiriendo que cambios en la oxigenación, no relacionadas con el flujo, pueden interferir en la interpretación de estos parámetros.

De acuerdo con estos resultados, y desde un punto de vista clínico, la utilidad del  $P_{cva}CO_2$  y del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  parece estar bien definida cuando sus valores son bajos. En estas condiciones, el clínico podrá concluir que el flujo es adecuado a las demandas metabólicas y por lo tanto no serán requeridas más intervenciones de resucitación. Sin embargo, cuando los valores del  $P_{cva}CO_2$  y/o el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  son elevados, es posible que exista persistencia de la disoxia tisular, aunque no necesariamente relacionada con el flujo disminuido o inadecuado. Estos hallazgos parecen colisionar con las recomendaciones actuales de aumentar aún más el gasto cardíaco cuando el  $P_{cva}CO_2$  elevado coexiste con los valores de  $S_{cv}O_2$  por encima del 70% [7]. Sin embargo, un análisis detallado de nuestros resultados, podrían contribuir a fortalecer el significado del  $P_{cva}CO_2$ . Las recomendaciones de expertos antes mencionadas, se basan en estudios observacionales que han demostrado que una vez que los pacientes han sido resucitados hasta valores de  $S_{vc}O_2$  del 70% o superiores, aquellos que presentaban cifras de  $P_{cva}CO_2$  superiores a 6mmHg mostraron una mayor mortalidad que aquellos con cifras menores. Dado que el  $P_{cva}CO_2$  esta principalmente determinado por el gasto cardíaco, realizar esfuerzos en el incremento de dicho gasto cardíaco parece mandatorio en aquellas situaciones en las que se enfrentan a  $P_{cva}CO_2$  elevados. Hasta el momento, el potencial beneficio de la integración del  $P_{cva}CO_2$  en el algoritmo de la resucitación no ha sido testado de forma prospectiva. Aunque nuestros resultados implican que la hiperoxia venosa coexistente podría ser responsable de un aumento significativo de los valores de  $P_{cva}CO_2$ , este incremento parece ser mayor, cuando los valores basales del  $P_{cva}CO_2$  son bajos, probablemente traduciendo un estado de flujo sanguíneo adecuado o alto.

Por otro lado, los valores inicialmente altos de  $P_{cva}CO_2$  parecen estar menos asociados a variaciones inducidas por hiperoxia. Por lo tanto, la relevancia clínica del impacto de la hiperoxia venosa sería mínima para los propósitos de utilización de  $P_{cva}CO_2$ , y los valores elevados probablemente reflejarían la insuficiencia del gasto cardíaco. Aunque el impacto de la hiperoxia tanto en situaciones de  $P_{cva}CO_2$  alto como bajo merece ser explorado

mejor, nuestros resultados subrayan la posibilidad de una "zona gris" cuando se interpretan valores de  $P_{cva}CO_2$  cercanos a 6 mmHg.

Por otro lado, el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ha demostrado mejor rendimiento que el  $P_{cva}CO_2$  en la detección del metabolismo anaeróbico [37, 49]. Estudios recientes han subrayado que  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  también proporciona fuertes implicaciones pronósticas en pacientes sépticos [39, 49], no obstante, la aplicabilidad clínica de este parámetro no se ha explorado adecuadamente aún. Recientemente, dos grupos distintos establecieron que los valores iniciales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  fueron capaces de predecir el incremento de  $VO_2$  en pacientes cuyo  $DO_2$  aumentó después de una carga de volumen [38, 50]. Los autores propusieron  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como una herramienta útil para explorar situaciones de dependencia de  $VO_2/DO_2$ , aunque su utilidad parecía limitada a los respondedores a líquidos, y no se discutió abiertamente la importancia del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en pacientes que no respondieron a la carga de fluidos. Curiosamente, el rendimiento de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  para la detección de la dependencia de  $VO_2/DO_2$  en pacientes con respuesta a líquidos no fue diferente [50]. La relación constante observada entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$ , y  $P_{vc}O_2$ , sugeriría que  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría no solo aumentar como resultado de situaciones de dependencia de  $VO_2/DO_2$ , sino también durante los estados de déficit de extracción de oxígeno. En estas últimas situaciones, el uso de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como un predictor de aumento de  $VO_2$ , después del aumento de  $DO_2$ , podría no ser efectivo. Curiosamente, la hiperoxia venosa, expresada como valores elevados de  $S_{cv}O_2$ , se ha asociado previamente con un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos [3, 51], probablemente como resultado de la alteración de la extracción de oxígeno y/o fenómenos de shunting microvascular [11, 52]. De hecho, la combinación de lactato elevado y  $S_{cv}O_2$  elevada parece mejorar el valor de estas variables solo con fines de predicción [11, 51]. Por lo tanto, además de las implicaciones pronósticas de la presencia del metabolismo anaeróbico, el valor pronóstico de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría derivarse también de la coexistencia de hiperoxia venosa. Aunque algunos autores han abogado por la utilización del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , el cálculo de este parámetro es extremadamente engorroso y hace que su incorporación a los distintos escenarios clínicos, sea poco probable [48]. En nuestro estudio, los cambios en  $PO_2$  no causaron cambios significativos en el cálculo de este parámetro. La falta de relación entre  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$ , que contrasta con lo observado entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$ , sugiere que este

parámetro esta menos afectado por la oximetría venosa. Finalmente, aunque el presente estudio no fue diseñado para explorar las implicaciones de resultado de las variables derivadas de CO<sub>2</sub>, nuestras observaciones están de acuerdo con la literatura actual, que refuerza aún más el valor pronóstico de ambos,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  [39, 49].

### *Limitaciones*

Una de las principales limitaciones del presente estudio, es la falta de mediciones repetidas del gasto cardíaco, simultáneamente a la medición de gases sanguíneos. Aunque los cambios en  $P_{cva}CO_2$  y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podrían derivarse de cambios en el gasto cardíaco [24], dado que nuestras muestras de sangre se recogieron en un período de 5 minutos, las variaciones esperadas en el gasto cardíaco serían mínimas. De hecho, observaciones previas, han demostrado que el incremento de los valores de  $P_aO_2$  a través del aumento de la  $FiO_2$  resulta en cambios significativos en la oxigenación venosa sin que se objetiven cambios en el gasto cardíaco [53, 54]. Análogamente, Jakob y colegas ya demostraron que el efecto Haldane sería responsable de los aumentos en los gradientes regionales de PCO<sub>2</sub> arterial-mucosa, independientemente del flujo regional [46]. En nuestra población, la falta de cambios en  $C_{cva}CO_2$  y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  dentro de la OCT también apoyaría la idea de que el gasto cardíaco no cambió significativamente.

En segundo lugar, el efecto de la hipoxia venosa sobre las variables derivadas de CO<sub>2</sub> no ha sido probado. Ese no era el objetivo del presente estudio, principalmente porque se considera que la hipoxia venosa refleja *per se* un déficit de oxígeno ya existente en los tejidos y, desde un punto de vista clínico, el beneficio de monitorizar las variables de CO<sub>2</sub> en tales condiciones podría ser limitado. Sin embargo, aunque las recomendaciones actuales abogan por la orientación de las variables de CO<sub>2</sub> solo después de la normalización de los valores de  $S_{cv}O_2$ , los resultados observados con respecto a  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ,  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$  sugieren que un enfoque integrado para la aproximación al estado de la oxigenación tisular podría ser necesario.



El tamaño muestral reducido también podría ser una limitación para detectar otros cambios significativos, como las variaciones en el  $C_{cva}CO_2/C_aO_2$  en la maniobra de OCT, o para la adecuada interpretación del valor pronóstico de la variable estudiada en condiciones de hiperoxia.

Finalmente, existen numerosas causas potenciales que pueden producir error en el cálculo de las variables derivadas del  $CO_2$ , fundamentalmente por la variabilidad de los múltiples parámetros calculados ( $PCO_2$ , Hb,  $PO_2$ ,  $SO_2$ ...). Los clínicos deben ser muy cautelosos al interpretar pequeños cambios en  $P_{cva}CO_2$ , ya que estas variaciones pueden derivarse de errores de medición [55]. Este problema debe tenerse en cuenta independientemente de los posibles efectos de los cambios de oxigenación. Además, aunque los analizadores de gases en sangre actuales han demostrado un rendimiento de precisión excelente, las variaciones mínimas podrían amplificarse por la necesidad de combinar varios de estos parámetros para obtener los cálculos finales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  o  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

## **Conclusiones**

$P_{cva}CO_2$  y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , están influenciados por cambios de oxigenación no relacionados con el flujo y, por lo tanto, su utilización en el proceso de resucitación hemodinámica podría ser más compleja que la sugerida por las recomendaciones actuales. Los valores elevados de  $P_{cva}CO_2$  y, especialmente, los valores elevados de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podrían no solo derivar de la insuficiencia del gasto cardíaco, sino también de la hiperoxia venosa.

## 8. CAPÍTULO 3

### **Estimación del coeficiente respiratorio como herramienta pronóstica adicional en el shock séptico precoz**

*Este trabajo se desarrolla en la publicación nº3 del Anexo 1*

*Mesquida J, **Saludes P**, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, Espinal C, Gruartmoner G.*

#### **Objetivo**

Explorar los factores que podrían intervenir en la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y analizar su asociación con la mortalidad.

#### **Metodología**

Estudio observacional en una unidad de cuidados intensivos (UCI) polivalente. El estudio fue diseñado atendiendo a las recomendaciones STROBE de estudios observacionales.

Se incluyeron aquellos pacientes con shock séptico durante la primeras 24 horas de ingreso en UCI, que requirieron monitorización del gasto cardíaco de acuerdo al criterio del equipo médico. Se definió shock séptico en base a las directrices internacionales de sepsis [56]. Todos los pacientes fueron resucitados siguiendo las guías de la Surviving Sepsis Campaign de manera simultánea a la realización del estudio [43]. Los criterios de exclusión fueron: edad inferior a 18 años, embarazo, y la presencia de foco infeccioso no controlado.

Una vez normalizados los niveles de presión arterial media ( $PAM \geq 65\text{mmHg}$ ), se realizaron medidas simultáneas de parámetros hemodinámicos y metabólicos.

a) Las variables hemodinámicas se obtuvieron a través de la utilización del sistema PICCO2 (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany). Los valores de gasto cardíaco derivaron de la realización de termodilución transpulmonar (TDTP), descrita anteriormente [57]. Previamente, se inyectaron tres bolos fríos sucesivos de 15 ml de solución salina al 0,9% a través del puerto distal de un catéter venoso central. La inyección se realizó lo más rápido posible, independientemente del ciclo respiratorio. La curva de termodilución registrada por el termistor arterial, fue analizada automáticamente por el dispositivo del PICCO2, permitiendo de esa manera el cálculo del gasto cardíaco (GC). Los tres bolus fueron inyectados uno detrás del otro, tan pronto como la temperatura sanguínea retornaba a la situación basal, tal y como indica el dispositivo.

b) Las muestras sanguíneas, para la determinación de las variables metabólicas, fueron obtenidas de la línea venosa central y del catéter arterial. Las variables medidas incluyeron y la fórmulas empleadas, se encuentran especificados en el apartado de metodología general (capítulo 5) y más extensamente en el anexo 1, publicación nº3.

Las características demográficas, el diagnóstico al ingreso en UCI, la etiología de la sepsis y valor del SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*), fueron registrados en el momento de la inclusión. Durante las primeras 24horas, todas las determinaciones de TDTP-GC y las parejas de gasometrías (arterial y venosa central) obtenidas para el presente estudio, y la solicitadas por su equipo asistencial, fueron recogidas. Se realizó seguimiento de los pacientes durante su estancia en UCI y se registró la mortalidad de los mismo.

## *Análisis estadístico*

El tamaño muestral se determinó para detectar una relación clínicamente relevante entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.05, se requerían al menos 47 pacientes para detectar un coeficiente de correlación de 0.5 o superior. El análisis estadístico se realizó mediante el programa IBM SPSS statistics 2.0 (IBM Corporation). La distribución normal de las variables estudiadas se confirmó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En consecuencia, las variables continuas han sido expresadas como media  $\pm$  desviación estándar (SD), las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y proporciones. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. La correlación entre las variables hemodinámicas y las metabólicas se realizó mediante el test de correlación de Pearson. La concordancia entre el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se determinó utilizando el análisis de Bland-Altman. Se utilizó un modelo de regresión por pasos para determinar las principales variables asociadas con la magnitud de la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . La comparación entre supervivientes y no supervivientes fue realizada con el test U de Mann-Whitney para las variables continuas, y con el test Chi cuadrada o el test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se construyeron curvas ROC para probar la capacidad de los parámetros hemodinámicos iniciales y metabólicos con intención de predecir la mortalidad en la UCI. Se tomó un valor de  $p$  de menos de 0,05 para indicar la significación estadística.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 52 pacientes, todos ellos en ventilación mecánica y bajo la administración de infusión continua de noradrenalina para mantener valores de PAM 65mmHg. Las principales características de los pacientes en el momento de la inclusión están detalladas en la Tabla 8.1. Entre la población estudiada, 29 pacientes (56%), ya presentaban valores de  $S_{vc}O_2 \geq 70\%$  en el momento de la inclusión. A lo largo de las primeras 24h, se obtuvieron un total de 110 pares de muestras.

**Tabla 8.1. Características demográficas, hemodinámicas y metabólicas de los pacientes estudiados en el momento de su inclusión.**

	<b>Todos</b> (n = 52)
<b>Edad</b> (años)	61 ± 15
<b>Varón</b> (n, %)	31 (60)
<b>Foco infeccioso</b> (n, %)	
<b>Neumonía</b>	12 (24)
<b>Abdominal</b>	18 (36)
<b>Tracto urinario</b>	4 (8)
<b>Tejidos blandos</b>	6 (12)
<b>Otros</b>	12 (24)
<b>APACHE II</b>	22 ± 9
<b>SAPS 3</b>	63 ± 15
<b>SOFA</b> (día 1)	11 ± 3
<b>VM</b> (n, %)	52 (100)

<b>FC</b> (min <sup>-1</sup> )	107 ± 23
<b>PAM</b> (mmHg)	76 ± 10
<b>IC</b> (L/min/m <sup>2</sup> )	3.0 ± 1.2
<b>Uso de NA</b> (%)	52 (100)
<b>Dosis de NA</b> (mcg/kg/min)	0.96 ± 0.69

*APACHE II*, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score II; *SAPS 3*, Simplified Acute Physiological Score 3; *SOFA*, Sequential Organ Failure Assessment score; *VM*, Ventilación mecánica; *FC*, frecuencia cardíaca; *PAM*, presión arterial media; *IC*, Índice cardíaco; *NA*, noradrenalina

### Relación entre variables hemodinámicas y metabólicas

En el momento de la inclusión,  $P_{cva}CO_2$  y  $C_{cva}CO_2$  se correlacionaron inversamente con el índice cardíaco (IC) ( $r = -0.6, p < 0.001$ ; y  $r = -0.5, p < 0.001$ , respectivamente), mientras que la correlación de ambos  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  con CI fue pobre ( $r = 0.3, p = 0.06$  y  $r = 0.3, p = 0.04$ , respectivamente). Los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionaron significativamente con lactato ( $r = 0.55, p < 0.001$ ),  $S_{cv}O_2$  ( $r = 0.6, p < 0.001$ ) y  $O_2ER$  ( $r = -0.5, p < 0.001$ ), mientras que el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no mostró significación con ninguno de estos parámetros metabólicos. Para todos los conjuntos de mediciones obtenidas durante las primeras 24 h de ingreso en UCI, estas correlaciones se mantuvieron, excepto en la relación entre  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$  ( $r = 0.25, p < 0.01$ ), que mostró una mejoría en su correlación (Anexo 2. Publicación nº3. Material suplementario. Figura S1). La Tabla 8.2 muestra las principales variables hemodinámicas y metabólicas según los valores de  $P_{cva}CO_2$ , normales o elevados, para las 110 mediciones.

**Tabla 8.2. Análisis comparativo de los pacientes de acuerdo a sus valores de  $P_{cva}CO_2$ .** Para el análisis final, se incluyeron un total de 110 pares de medidas, obtenidas de 52 pacientes.

	<b><math>P_{cva}CO_2 &lt; 6</math> mmHg</b> (n=48)	<b><math>P_{cva}CO_2 \geq 6</math> mmHg</b> (n=62)	<b><i>p</i></b>
<b>IC (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	3.9 ± 1	2.4 ± 0.8	< 0.001
<b><math>S_{vc}O_2</math> (%)</b>	77 ± 9	67 ± 10	< 0.001
<b><math>P_{cva}CO_2/C_{av}O_2</math> (mmHg·dL/mL O<sub>2</sub>)</b>	1.9 ± 0.9	1.8 ± 0.5	0.4
<b><math>C_{cva}CO_2/C_{av}O_2</math></b>	1.4 ± 0.6	1.2 ± 0.3	0.08

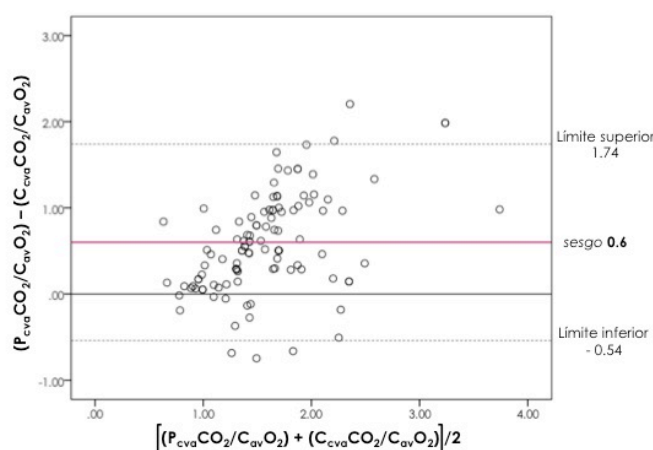
$P_{cva}CO_2$ , diferencia veno-arterial de presión parcial de dióxido de carbono; IC, Índice cardíaco;  $S_{vc}O_2$ , saturación venosa central de oxígeno;  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ratio, diferencia veno-arterial de presión parcial de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa central de contenido de oxígeno;  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ratio, diferencia veno-arterial de contenido de dióxido de carbono/diferencia arterio-venosa central de contenido de oxígeno

Al analizar situaciones en las que  $S_{cv}O_2$  estaba por debajo del 70%, observamos que  $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  no se correlacionaban con  $S_{cv}O_2$  ( $r$  0.2,  $p$  0.1 y  $r$  0.06,  $p$  0.7, respectivamente), mientras que para pacientes con  $S_{cv}O_2 > 70\%$ , ambas variables se correlacionaron significativamente con  $S_{cv}O_2$  ( $r$  0.5,  $p < 0.001$ , y  $r$  0.3,  $p < 0.01$ , respectivamente). La correlación con el lactato se mantuvo inalterada en ambos grupos de la  $S_{cv}O_2$  en cuanto a lo que se refiere para el  $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$ .

### $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$ y $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$

Los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  mostraron una correlación significativa en el momento de la inclusión ( $r$  0.6,  $p < 0.001$ ; Anexo 2. Publicación nº3. Figura S2). El análisis de Bland-Altman mostró un sesgo significativo del 0,6 (95% CI 1.74, -0.54;  $p < 0.001$ ), cuya proporcionalidad resultó ser también significativa (B 0.53,  $p < 0.001$ ; Figura 8.1). El análisis de regresión mostró que la magnitud de la diferencia entre el  $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  se asociaba de manera independiente al pH (B - 2.73, 95% CI - 3.43, - 2.03;  $p < 0.001$ ),  $S_{cv}O_2$  (B 0.02, 95% CI 0.01, 0.03;  $p < 0.001$ ), valores basales de  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  (B -0.28, 95% CI -0.46, -0.1;  $p < 0.01$ ), y Hb (B -0.05, 95% CI - 2.03, 0.04;  $p = 0.05$ ).

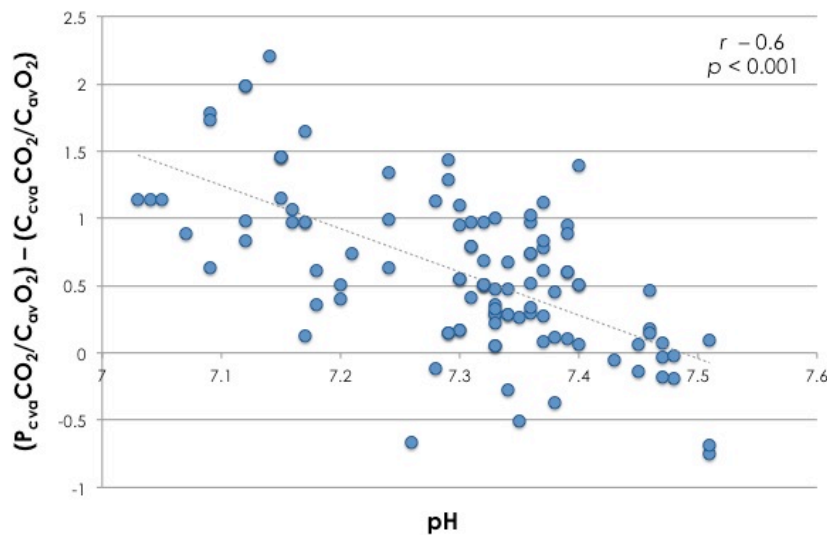
**Figura 8.1. Análisis de concordancia entre  $P_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{ava}O_2$ .** El análisis mediante el método de Bland-Altman mostró un sesgo de 0.6 ( $p < 0.001$ ), con unos límites de concordancia superior e inferior de 1.74 y -0.54, respectivamente. Además, en un análisis de regresión se observó un efecto de sesgo proporcional significativo (B 0.53,  $p < 0.001$ ).



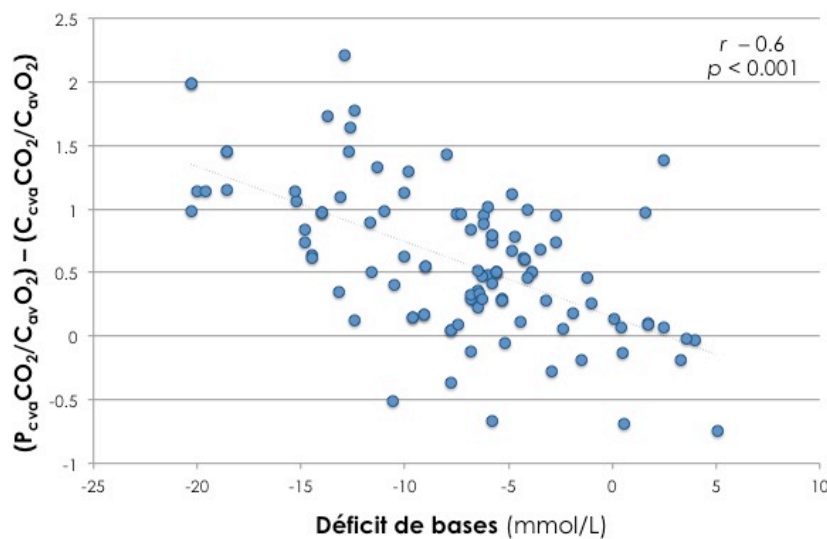
Un análisis de regresión gradual mostró que el pH era la única variable aislada que predecía de mejor manera la magnitud de la diferencia entre el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ( $R^2$  0.41), con un efecto muy limitado de la  $S_{cv}O_2$ ,  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y la Hb. La Figura 8.2 muestra la relación entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en función del exceso de base y de los valores de pH.

**Figura 8.2. Relación entre pH arterial (A) y déficit de bases (B) con la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .** La figura muestra que la magnitud de la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  aumentó de forma lineal a medida que aumentaba la acidosis metabólica.

**A**



**B**





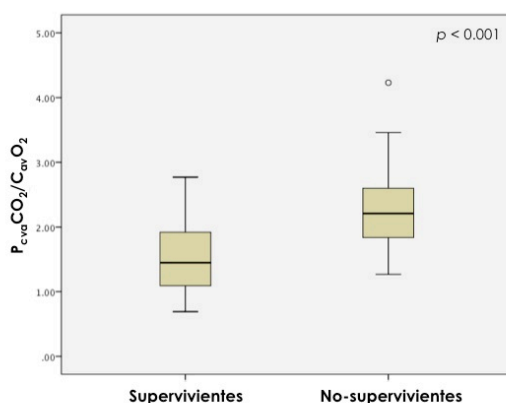
### Asociación con la mortalidad

La mortalidad en UCI observada en la población estudiada fue del 40% (21 pacientes). En el momento de la inclusión, entre las variables estudiadas, las asociadas con la mortalidad en UCI fueron: el lactato arterial, pH,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . La  $S_{cv}O_2$  inicial, el  $P_{cva}CO_2$ , el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el índice cardíaco no mostraron ninguna diferencia entre supervivientes y no supervivientes (Figura 8.3).

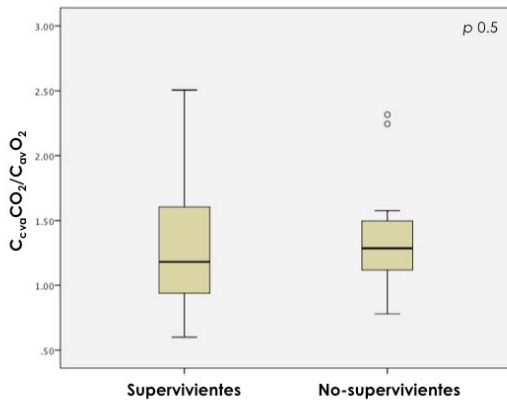
El análisis ROC en la predicción de la mortalidad determinó un área bajo la curva de 0,74 (95% CI 0.6–0.88,  $p < 0.01$ ) para el lactato arterial, 0.8 (95% CI 0.7–0.91,  $p < 0.001$ ) para  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y 0.8 (95% CI 0.7–0.92,  $p < 0.001$ ) para la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

**Figura 8.3. Parámetros derivados del CO<sub>2</sub> y pH a la inclusión en función de la mortalidad en la UCI.** Aquellos pacientes que sobrevivieron mostraron valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (A) a la inclusión significativamente menores, mientras que los valores de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (B) no difirieron. Además, tanto el pH (C) como la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (D) fueron también diferentes cuando se compararon aquellos pacientes que sobrevivieron con aquellos que no.

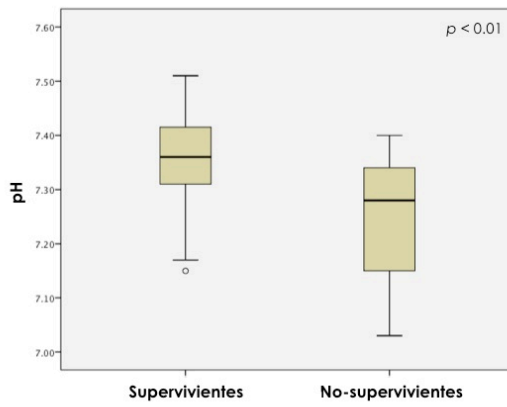
A



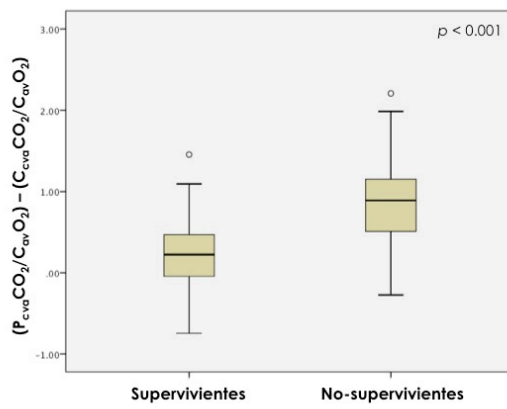
**B**



**C**



**D**



## Discusión

El presente estudio muestra que la determinación simultánea de los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y al  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  pueden diferir de forma significativa, y el pH es el determinante principal de la diferencia entre estas dos variables metabólicas. Además, el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  parece discriminar mejor la evolución de los pacientes que el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y este rendimiento mejorado deriva principalmente del efecto del pH sobre la relación entre  $PCO_2$  y  $CCO_2$ .

### 4.1 $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ y $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ no son equivalentes

La razón fundamental para medir  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  o  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se basa en la suposición de que estos dos parámetros pueden usarse como sustitutos del coeficiente respiratorio, es decir, la relación entre la producción de  $CO_2$  y el consumo de oxígeno ( $VCO_2/VO_2$ ). Dado que el cálculo del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  es complejo y está sujeto a posibilidad de error [58], y puesto que en el rango fisiológico de los contenidos de  $CO_2$ , la relación entre  $PCO_2$  y  $CCO_2$  es casi lineal, varios autores han propuesto el uso de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  a pie de cama [37, 48]. En realidad, el cálculo de estos parámetros es relativamente sencilla y ha demostrado de manera repetida su capacidad para detectar el metabolismo anaerobio [37, 49]. Sin embargo, la intercambiabilidad de ambos parámetros es todavía un tema de debate. Algunos autores, han sugerido que en las fases precoces del shock, la hipoxia tisular severa altera la relación entre  $PCO_2$  y  $CCO_2$ , fenómeno conocido como efecto Haldane [48], y por lo tanto los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no reflejarían adecuadamente el estado metabólico [39]. Tal relación también se vería afectada por condiciones de hiperoxia [36, 59].

En el presente estudio, se demuestra, que en una población de pacientes con shock séptico precoz que se someten al proceso de reanimación hemodinámica,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no son intercambiables y, de hecho, están poco relacionados. Nuestros hallazgos revelan que el efecto del pH es el principal determinante en la disparidad de

estos dos parámetros, mostrando que la acidosis incrementa significativamente los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , al compararlos con los del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Estas observaciones añaden información importante y colisionan con la idea previa de que cuando los valores de  $S_{cv}O_2$  están cerca de la normalidad,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  deberían ser equivalentes [48].

*Detectando dependencia de  $VO_2/DO_2$  o metabolismo anaerobio:*

La combinación de la diferencia de  $CO_2$  venoso central a arterial, tanto del contenido como de la presión, corregido por el contenido arterio-venoso de oxígeno, se ha presentado como uno de los marcadores más fidedignos de la presencia de metabolismo anaerobio [37, 38, 50, 60]. La alteración de estas variables aproximativas al coeficiente respiratorio, han sido interpretadas como el resultado de la presencia de hipoxia tisular, como un marcador de  $VO_2$  limitado, secundario a un  $DO_2$  global inadecuado. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que la interpretación en cuanto a la alteración de estos parámetros es más compleja. Claramente, la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  parece más alterada en circunstancias en las que el mecanismo de producción del lactato no deriva de un flujo sanguíneo insuficiente, sino de una alteración en la utilización del oxígeno a nivel de los tejidos, tal y como sugieren situaciones en las que coexiste  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  elevado con lactatos y  $S_{vc}O_2$  alta y déficit de extracción ( $O_2ER$ ), en combinación con valores de índice cardíaco elevado. Por lo tanto, la alteración del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no debería interpretarse como un marcador de  $VO_2/DO_2$  dependencia, sino como un marcador de metabolismo anaerobio, y que no excluye la necesidad de aumentar más la entrega de oxígeno a los tejidos.

Aunque la relación  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  está menos sujeta a las variaciones ya comentadas derivadas de la oxigenación y el estado ácido-base, el hecho de si sus alteraciones reflejan la dependencia de  $VO_2/DO_2$  también es discutible. En modelos experimentales, ya se ha demostrado que la relación  $VCO_2/VO_2$  podría aumentar como resultado del bloqueo de la utilización de  $O_2$  a nivel mitocondrial [48, 61], lo que sugiere una generación de  $CO_2$  no anaeróbica en una situación de adecuación de  $DO_2$ . No se puede abordar

adecuadamente si  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  aumenta en nuestra población como consecuencia de la dependencia de  $VO_2/DO_2$  o debido a una disfunción en la utilización de oxígeno, aunque la asociación de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  elevado con valores más altos de  $S_{cv}O_2$  e IC, podría apuntar a un deterioro en la extracción de oxígeno tisular.

Finalmente, es realmente sorprendente la falta de correlación entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ,  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y la  $S_{vc}O_2$  en situación de  $S_{vc}O_2$  baja. Este hecho es especialmente interesante cuando el valor de  $S_{vc}O_2$  supone un objetivo del proceso de resucitación hemodinámica que ha sido cuestionado. El razonamiento fisiológico sería que los valores bajos de  $S_{vc}O_2$  no representan el metabolismo anaerobio cuando la capacidad de extracción no está alterada y el  $VO_2$  se mantiene. Por lo tanto, una  $S_{vc}O_2$  baja coexistiría con niveles igualmente bajos de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Estas observaciones merecen ser investigadas más a fondo, para comprender mejor la integración y el rendimiento de los marcadores de hipoxia tisular en la detección de la dependencia de  $VO_2/DO_2$ .

#### *Valor pronóstico de las variables derivadas del $CO_2$*

Independientemente del mecanismo causante de la elevación del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , ambos parámetros han demostrado su valor pronóstico en publicaciones recientes [37-39, 49]. Dado que el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se ve menos afectado que el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  por otros determinantes no relacionados con la relación real  $VCO_2/VO_2$ , algunos autores abogan por la superioridad de este parámetro en la predicción de la evolución en las primeras etapas de reanimación del shock séptico [39]. Sin embargo, nuestras observaciones discrepan con esta hipótesis.

El reducido tamaño muestral y el hecho de que nuestra población no se caracterizó por una situación de hipoxia tisular severa, podría explicar, en parte, el bajo rendimiento pronóstico de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . No obstante, nuestros hallazgos en relación a la habilidad del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en la predicción de la evolución no es aislada, y otros autores han

reportado resultados similares [37]. La acidosis metabólica se ha asociado repetidas veces a mala evolución en los pacientes con shock séptico [62], dado que esta produce una alteración significativa en la afinidad de la Hb por el CO<sub>2</sub>, produciendo un incremento de la PCO<sub>2</sub> para el mismo CCO<sub>2</sub>. Por lo tanto, no es sorprendente que el valor pronóstico del P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> sea superior al C<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>. De hecho, el pH también se asoció de forma independiente con una mala evolución en nuestros pacientes. Una vez más, estos resultados pueden variar dependiendo de las características de la población, pero en condiciones donde la acidosis metabólica y el deterioro de la extracción de oxígeno están presentes, el efecto de aumento de la magnitud del pH sería una explicación plausible para la superioridad de P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> sobre C<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>.

### *Limitaciones del estudio*

En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, por lo que los resultados pueden presentar limitaciones a la hora de ser extrapolados a otras unidades de cuidados intensivos. Por otro lado, la homogeneidad del proceso de resucitación fortalecería el valor de los resultados.

En segundo lugar, la respuesta de las variables estudiadas a las intervenciones hemodinámicas no fue explorada y, por lo tanto, aún se requieren más investigaciones para abordar adecuadamente este tema a fin de comprender mejor e integrar estos parámetros en la práctica clínica.

Al explorar el valor pronóstico de la relación P<sub>vca</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>, debemos ser precavidos en los resultados obtenidos. Tal y como se ha discutido previamente, el presente estudio no fue diseñado para este propósito, y por lo tanto el reducido tamaño muestral, supone una limitación en la significancia de la asociación con mortalidad.

Finalmente, existen numerosas causas potenciales de errores en el cálculo de los parámetros derivados de CO<sub>2</sub>, principalmente debidos a la variabilidad de los diversos parámetros medidos [55]. Esto podría ser especialmente relevante al calcular los contenidos de CO<sub>2</sub> de acuerdo con la fórmula de Douglas, donde la acumulación de variaciones incluso siendo pequeñas podrían ampliarse [25].

## **Conclusiones**

En una población con shock séptico precoz, valores simultáneos de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  son diferentes, y el principal determinante de la magnitud de la diferencia entre ambas variables, es el pH.

Tanto la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , se asociaron con la mortalidad en UCI, mientras que el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no.

## 9. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS

### ***a) Presión venosa central-a-arterial de CO<sub>2</sub> (P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>) combinado con el contenido arterio-venoso de O<sub>2</sub> (C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>) se asocia con la evolución del lactato en la resucitación hemodinámica en el shock séptico precoz***

Se procedió al estudio de 35 pacientes en shock séptico. Cuando se compararon aquellos pacientes en los que el nivel de lactato disminuyó ( $\geq 10\%$ ) con los pacientes en los que no mejoraba, se mostraron niveles basales de P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> similares en el momento de la inclusión ( $6.1 \pm 2.3$  vs.  $5.1 \pm 1.9$  mmHg,  $p = 0.09$ ), sin embargo las cifras del ratio P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> eran significativamente superiores ( $1.8 \pm 0.8$  vs.  $1.3 \pm 0.4$  mmHg · dl/ml O<sub>2</sub>,  $p = 0.02$ ). El análisis ROC de la ratio P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> mostró un área bajo la curva del 0.75 (95% intervalo de confianza = 0.6 a 0.92,  $p = 0.01$ ) en la predicción de un correcto aclaramiento del lactato.

En el seguimiento a las 24h, y tras el análisis de la totalidad de las muestras (97 pares), la no mejoría en los valores de lactatos se asoció con valores mayores de P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> en las medidas previas ( $1.9 \pm 0.9$  vs.  $1.2 \pm 0.4$  mmHg · dl/ml O<sub>2</sub>,  $p < 0.001$ ) además de niveles de S<sub>v</sub>CO<sub>2</sub> también mayores ( $73 \pm 8$  vs.  $68 \pm 9\%$ ,  $p = 0.01$ ), mientras que el gap P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> no presentaba diferencias significativas ( $6.0 \pm 2.3$  vs.  $5.0 \pm 2.1$  mmHg,  $p = 0.08$ ).

El análisis ROC de la ratio P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub>, para el conjunto de las muestras analizadas, mostró un área bajo la curva del 0.82 (IC 95% = 0.73 a 0.92,  $p < 0.001$ ), y un punto de corte de 1.4 como valor con mayor sensibilidad (0.8) y especificidad (0.75). El análisis de la curva ROC para el P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub> mostro un área bajo la curva de 0.62 ( $p = 0.07$ ) en la predicción en la mejora de los niveles de lactato. La odds ratio para un adecuado aclaramiento del lactato fue del 0.1 (IC 95% = 0.03 a 0.3,  $p < 0.001$ ) en aquellos pacientes con valores elevados de P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> ( $\geq 1.4$ ), mientras que no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.1$ ) para aquellos pacientes con P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>  $\geq 6$  mmHg.

### ***b) Diferencia de dióxido de carbono venoso central-a-arterial (P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>) y el efecto de la hiperoxia venosa: ¿Un factor limitante o un marcador adicional de la severidad del shock séptico?***



Trabajo en el que se incluyeron 20 pacientes. En el momento del reclutamiento, los valores de  $P_{cva}CO_2$  no mostraron una correlación significativa con los parámetros de oxigenación global. Ambos, los valores basales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionaron con el lactato ( $\rho$  0.6,  $p$  0.01; and  $\rho$  0.6,  $p$  0.01, respectivamente), mientras que solo el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  mostró correlación significativa con la  $S_{vc}O_2$  ( $\rho$  0.8,  $p < 0.001$ ) (Capítulo 2. Fig. 7.1) y una relación inversa con la  $O_2ER$  ( $\rho$  -0.7,  $p < 0.001$ ).

Se realizó una maniobra de hiperoxia u *Oxygen Challenge Test* (OCT) de 5 minutos, incrementando de forma significativa los parámetros de oxigenación (presión, saturación y contenido de  $O_2$ ) tanto en sangre arterial como venosa central (Capítulo 2. Tabla 7.2). La presión de dióxido de carbono ( $PCO_2$ ) cambió de forma significativa solo en la muestra venosa. El  $C_{cva}CO_2$  no se modificó, mientras que la  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se incrementaron de forma significativa con el OCT (Capítulo 2. Fig. 7.2).

Mientras que los valores basales del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y la ratio  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  mostraban una correlación significativa ( $\rho$  0.7,  $p$  0.001) en el momento de la inclusión. Esta correlación no se observó cuando se analizaron el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en el OCT. La correlación entre el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y lactato también se perdía tras el OCT.

La magnitud de la transmisión de oxígeno al compartimento venoso central, cuantificado con el incremento de la  $P_{vc}O_2$  tras el OCT, se correlacionaba de manera directa con los niveles basales de  $P_{cva}CO_2$  y la  $O_2ER$  (Capítulo 2. Fig. 7.3). El incremento de  $P_{vc}O_2$  también se relacionó con el incremento de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ( $\rho$  0.5,  $p$  0.02), pero no con el incremento del  $P_{cva}CO_2$ . La magnitud del cambio en el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionó de manera significativa con la magnitud de aumento de la  $P_{cva}CO_2$  ( $\rho$  0.8,  $p < 0.001$ ). El análisis de regresión lineal determinó que cambios absolutos en la  $P_{cva}CO_2$  tras la prueba de hiperoxigenación se relacionaba de manera significativa con los valores basales de  $P_{cva}CO_2$  ( $\beta = -0.61$ ; 95% CI (-1.08, -0.07);  $p$  0.03), mientras que incrementos netos en el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se relacionaron de manera directa con la magnitud de aumento del  $P_{cva}CO_2$  ( $\beta = 0.69$ ; 95% CI (0.02, 0.11);  $p$  0.01) y no con los niveles basales de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

La mortalidad en la UCI de la población estudiada fue del 45% (9 pacientes). Los valores de lactatos en el momento de la inclusión fueron mayores en aquellos pacientes que no sobrevivieron [31 (19, 81) vs. 15 (10, 27),  $p$  0.01], mientras que no hubo diferencias en

los valores iniciales de  $P_{cva}CO_2$  y  $S_{vc}O_2$ . Aquellos pacientes que fallecieron, presentaban valores significativamente mayores tanto para  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en el momentos de la inclusión, al contrario de los no supervivientes [ $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  2.23 (1.86, 2.8) vs. 1.46 (1.21, 1.89),  $p < 0.01$ ; y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  1.37 (1.12, 1.49) vs. 0.96 (0.77, 1.25),  $p$  0.03]. El valor resultante de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  al final de la OCT fue todavía significativamente mayor en aquellos pacientes que no sobrevivieron [2.6 (2.3, 4) vs. 2.1 (1.5, 2.7),  $p$  0.03].

### **c) Estimación del coeficiente respiratorio como herramienta pronóstica adicional en el shock séptico precoz**

Se incluyeron un total de 52 pacientes, en ventilación mecánica y bajo la administración de infusión continua de noradrenalina para mantener valores de PAM 65mmHg. Entre la población estudiada, 29 pacientes (56%), ya presentaban valores de  $S_{vc}O_2 \geq 70\%$  en el momento de la recogida de datos.

En el momento de la inclusión,  $P_{cva}CO_2$  y  $C_{cva}CO_2$  se correlacionaron inversamente con el índice cardíaco (IC) ( $r - 0.6$ ,  $p < 0.001$ ; y  $r - 0.5$ ,  $p < 0.001$ , respectivamente), mientras que la correlación de ambos  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  con CI fue pobre ( $r$  0.3,  $p$  0.06 y  $r$  0.3,  $p$  0.04, respectivamente). Los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se correlacionaron significativamente con lactato ( $r$  0.55,  $p < 0.001$ ),  $S_{cv}O_2$  ( $r$  0.6,  $p < 0.001$ ) y  $O_2ER$  ( $r - 0.5$ ,  $p < 0.001$ ), mientras que  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no mostraron significación con ninguno de estos parámetros metabólicos. Para todo el conjunto de mediciones obtenidas durante las primeras 24 horas de ingreso en la UCI, estas correlaciones se mantuvieron, excepto en lo que respecta a la relación entre  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{cv}O_2$ . ( $r$  0.25,  $p < 0.01$ ), que mostró una mejoría en su correlación (Anexo 2. Publicación nº3. Material suplementario Fig. S2).

Al analizar situaciones en las que  $S_{cv}O_2$  estaba por debajo del 70%, observamos que  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no se correlacionaban con  $S_{cv}O_2$  ( $r$  0.2,  $p$  0.1 y  $r$  0.06,  $p$  0.7, respectivamente), mientras que para pacientes con  $S_{cv}O_2 > 70\%$ , ambas variables se correlacionaron significativamente con  $S_{cv}O_2$  ( $r$  0.5,  $p < 0.001$ , y  $r$  0.3,  $p < 0.01$ , respectivamente). La correlación con el lactato se mantuvo inalterada en ambos grupos de la  $S_{vc}O_2$  en cuanto a lo que se refiere para el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

Los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  mostraron una correlación significativa en el momento de la inclusión ( $r$  0.6,  $p < 0.001$ ; Anexo 2. Publicación nº3. Material suplementario, Fig. S3). El análisis de Bland-Altman mostró un sesgo significativo del 0,6 (95% CI 1.74, - 0.54;  $p < 0.001$ ), cuya proporcionalidad resultó ser también significativa (B 0.53,  $p < 0.001$ ; Capítulo 3 Fig. 8.1). El análisis de regresión mostró que la magnitud de la diferencia entre el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  se asociaba de manera independiente:

- pH (B - 2.73, 95% CI - 3.43, - 2.03;  $p < 0.001$ ),  $S_{cv}O_2$  (B 0.02, 95% CI 0.01, 0.03;  $p < 0.001$ )
- Valores basales de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  (B -0.28, 95% CI -0.46, -0.1;  $p < 0.01$ )
- Hb (B -0.05, 95% CI - 2.03, 0.04;  $p = 0.05$ ).

Un análisis de regresión gradual mostró que el pH era la única variable aislada que predecía de mejor manera la magnitud de la diferencia entre el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  ( $R^2$  0.41), con un efecto muy limitado sobre la  $S_{cv}O_2$ ,  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y la Hb.

La mortalidad en UCI observada en la población estudiada fue del 40% (21 pacientes). En el momento de la inclusión, entre las variables estudiadas, las asociadas con la mortalidad en UCI fueron: el lactato arterial, pH,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . El  $S_{cv}O_2$  inicial, el  $P_{cva}CO_2$ , el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y el índice cardíaco (IC) no mostraron ninguna diferencia entre supervivientes y no supervivientes (Capítulo 3 Fig 8.3).

El análisis ROC en la predicción de la mortalidad determinó un área bajo la curva de 0,74 (95% CI 0.6–0.88,  $p < 0.01$ ) para el lactato arterial, 0.8 (95% CI 0.7–0.91,  $p < 0.001$ ) para  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , y 0.8 (95% CI 0.7–0.92,  $p < 0.001$ ) para la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ .

## 10. DISCUSIÓN GLOBAL

En el presente trabajo de tesis doctoral se ha pretendido dar respuesta a diferentes aspectos clínicos en relación a las variables derivadas del  $\text{CO}_2$  como son el  $\text{P}_{\text{cva}}\text{CO}_2$  y el  $\text{P}_{\text{cva}}\text{CO}_2/\text{C}_{\text{av}}\text{O}_2$ . Fundamentalmente, se ha analizado su asociación con la presencia de metabolismo anaerobio, la interacción de diversos parámetros en la relación entre contenido y presión de  $\text{CO}_2$ , así como su valor pronóstico en las fases precoces del paciente en shock séptico. Así, los principales resultados que arroja el presente trabajo podrían sintetizarse en (1) que las alteraciones en el ratio  $\text{P}_{\text{cva}}\text{CO}_2/\text{C}_{\text{av}}\text{O}_2$  se asocian a la presencia de disoxia tisular en la fase precoz del shock séptico, (2) que en la fase aguda de resucitación del shock, los valores de  $\text{P}_{\text{cva}}\text{CO}_2/\text{C}_{\text{av}}\text{O}_2$  y  $\text{C}_{\text{cva}}\text{CO}_2/\text{C}_{\text{av}}\text{O}_2$  no son equivalentes, y que tanto pH como los cambios en la oxigenación arterial tienen un impacto relevante sobre la relación entre contenido y presión de  $\text{CO}_2$ , y (3) que las variables derivadas del metabolismo del  $\text{CO}_2$ , principalmente el  $\text{P}_{\text{cva}}\text{CO}_2/\text{C}_{\text{av}}\text{O}_2$ , tienen valor pronóstico en la fase inicial de resucitación en pacientes en shock séptico. A continuación, se presenta la discusión detallada de cada uno de estos tres puntos principales del trabajo.

### *10.1 Variables derivadas del $\text{CO}_2$ y su capacidad de detección de la disoxia tisular*

Actualmente nos servimos de marcadores macrohemodinámicos como el lactato o la  $\text{S}_{\text{vc}}\text{O}_2$  para determinar la necesidad de realizar maniobras de resucitación hemodinámicas dirigidas a aumentar el volumen sistólico y en consecuencia el transporte de oxígeno. No obstante, tal y como se ha desarrollado previamente en la introducción, estas no son variables exentas de limitaciones, por lo que aquellos pacientes en los que, una vez alcanzado el objetivo de  $\text{S}_{\text{vc}}\text{O}_2$ , persisten con lactato elevado, suponen un reto en la práctica diaria del clínico. Estas situaciones pueden llevar a la administración innecesaria de volumen, sin un beneficio metabólico claro. Paralelamente, disponemos de bibliografía extensa que demuestra que el balance positivo derivado de la administración de fluidos durante la resucitación hemodinámica tiene un impacto negativo sobre el pronóstico del paciente. Por todo ello, la necesidad de parámetros que permitan saber si nos encontramos ante una perpetuidad del estado de shock por hipoperfusión o por el contrario un déficit del aclaramiento por causas no relacionadas con el transporte de oxígeno supone una prioridad. Este hecho ha motivado la búsqueda de parámetros complementarios que ayuden a optimizar la toma de decisiones en el paciente en shock,

y por ello las variables derivadas del  $\text{CO}_2$  ( $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ ) han sido propuestas como parámetros capaces de evaluar estados de hipoperfusión persistente.

Múltiples trabajos han demostrado la asociación del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  con el índice cardíaco y, por tanto, con el flujo global [27], y aunque no existen estudios prospectivos, parecería razonable aumentar el  $\text{DO}_2$  cuando éste se encuentra aumentado. Del mismo modo, la alteración de las variables aproximativas al coeficiente respiratorio como el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  y el  $\text{C}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$ , han sido interpretadas como el resultado de la presencia de hipoxia tisular, es decir, como un marcador de  $\text{VO}_2/\text{DO}_2$  dependencia. De hecho, en los últimos años, diversos autores las han propuesto como unos de los marcadores más fiables para la detección de la presencia de metabolismo anaerobio a pie de cama [37, 38, 50, 60]. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que la interpretación en cuanto a la alteración de estos parámetros es más compleja. Así, más allá de reforzar la asociación del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  con los estados de anaerobiosis, ésta probablemente no corresponde siempre a una situación de  $\text{DO}_2/\text{VO}_2$  dependencia.

En el primer trabajo (Anexo 1, publicación nº1), tras plantearse que tanto el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  como el  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  eran variables susceptibles de relacionarse con el aclaramiento del lactato, observamos que, en una muestra de pacientes con shock séptico, que presentaban PAM y  $\text{S}_{\text{vcO}_2}$  normalizada, los valores elevados de  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  se asociaron a una falta de mejoría del lactato en las horas siguientes. En nuestra población, la habilidad del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  para predecir la evolución del lactato fue superior a la del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$ . No obstante, este hecho puede deberse a que en la muestra seleccionada, se incluyeron aquellos pacientes que al tener una  $\text{S}_{\text{vcO}_2}$  normalizada, no se encontraban en situación de hipoxia tisular severa, situación altamente dependiente del  $\text{DO}_2$  y por tanto de flujo insuficiente. La falta de monitorización del gasto cardíaco también limitó la interpretación en cuanto al comportamiento desigual del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}$  y del  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  en relación a la capacidad de predicción del aclaramiento del lactato.

No obstante, en trabajos posteriores (publicaciones nº2 y nº3), sugerían que la ratio  $\text{P}_{\text{cvaCO}_2}/\text{C}_{\text{avO}_2}$  parece más alterada en circunstancias en las que el mecanismo de producción del lactato no deriva de un flujo sanguíneo insuficiente, sino de una disfunción

en la utilización del oxígeno a nivel de los tejidos. Algunas situaciones susceptibles de presentar este comportamiento serían las de aquellos pacientes que muestran  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  elevado acompañado de lactatos y  $S_{vc}O_2$  alta, junto con un déficit en la extracción ( $O_2ER$ ) y valores de índice cardíaco elevado. Por lo tanto, la alteración del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no debería interpretarse como un marcador de flujo inadecuado ( $VO_2/DO_2$  dependencia), sino como un marcador de metabolismo anaerobio, donde el beneficio de incrementar el  $DO_2$  sería más discutible. Sin embargo, nuestros datos no permiten excluir la posibilidad de un beneficio derivado de aumentar la entrega de oxígeno a los tejidos.

### ***10.2 Parámetros que actúan sobre el valor final del $P_{cva}CO_2$ y el $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$***

El dióxido de carbono es una molécula que se transporta de tres maneras distintas en el torrente sanguíneo: diluida en el plasma, en forma de bicarbonato y unida a proteínas. En condiciones fisiológicas, existen distintos factores que pueden modificar la concentración de  $CO_2$  libre, fundamentalmente a través de cambios en la afinidad de la molécula con la hemoglobina. Hasta el momento, se desconocía el impacto que este efecto puede llegar a tener sobre el paciente en situación de shock séptico y las implicaciones interpretativas de los parámetros derivados del  $CO_2$ .

Las recomendaciones en la utilización del  $P_{cva}CO_2$  en la resucitación hemodinámica, y la potencial utilidad del uso de las variables aproximativas al coeficiente respiratorio en la detección del metabolismo anaerobio, ha llevado a algunos autores a plantearse si dichos parámetros podían verse alterados por las diferentes condiciones de oxigenación (efecto Haldane) o del estado ácido-base, alterando su interpretación en el paciente en shock.

En primer lugar, atendiendo a que el cálculo del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  es complejo y está sujeto a una mayor posibilidad de error [25], y puesto que en el rango fisiológico de los contenidos de  $CO_2$ , la relación entre  $PCO_2$  y  $CCO_2$  es casi lineal, varios autores han propuesto el uso de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  a pie de cama como sustituto del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  [37, 48]. En realidad, el cálculo de estos parámetros es relativamente sencilla y ha demostrado

de manera repetida su capacidad para detectar el metabolismo anaerobio [5, 6]. Sin embargo, la intercambiabilidad de ambos parámetros es todavía un tema no totalmente explorado.

En el tercer trabajo (Anexo 1. Publicación nº3), se demuestra que en una población de pacientes con shock séptico precoz que se someten al proceso de reanimación hemodinámica,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no son intercambiables y, de hecho, están poco relacionados. Nuestros hallazgos revelaron que el efecto del pH es el principal determinante en la disparidad de estos dos parámetros, mostrando que la acidosis incrementa significativamente los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  al compararlos con los del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Estas observaciones añaden información importante y colisionan con la idea previa de que cuando los valores de  $S_{cv}O_2$  están cerca de la normalidad,  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  deberían ser equivalentes [48].

Este hecho, que inicialmente podría ser interpretado como una limitación, plantea la posibilidad de potenciar la utilidad de la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , ya que este rendimiento mejorado relacionado con el efecto de la acidosis metabólica parece tener implicaciones pronósticas.

En segundo lugar, algunos autores han sugerido que en las fases precoces del shock, la hipoxia tisular severa altera la relación entre  $PCO_2$  y  $CCO_2$ , a través del efecto Haldane [48], y por lo tanto los valores de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no reflejarían adecuadamente el estado metabólico [39]. Teóricamente, tal relación también podría verse afectada por condiciones de hiperoxia.

En la segunda publicación (Anexo 1. Publicación nº2), se realizó una maniobra de hiperoxia de 5 minutos de duración, en una población en situación de shock, una vez restablecida la PAM y la  $S_{vc}O_2$ . Los resultados demostraron que las variaciones en la oxigenación sanguínea no relacionadas con el flujo, modifican de forma significativa tanto el  $P_{cva}CO_2$  como el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . Por lo tanto, deberán tenerse en consideración

tanto la oxigenación del paciente, como sus cambios, cuando se utilicen dichas variables en el proceso de la resucitación hemodinámica.

A pesar de la limitación interpretada inicialmente, los resultados parecen fortalecer el papel del  $P_{cva}CO_2$ , ya que la hiperoxia venosa generó un incremento sobre el  $P_{cva}CO_2$  que parecía ser mayor cuando los valores basales del  $P_{cva}CO_2$  eran bajos. Esta situación podría traducir un estado de flujo sanguíneo adecuado o alto. Por otro lado, los valores iniciales altos de  $P_{cva}CO_2$  parecen estar menos asociados a variaciones inducidas por la hiperoxia, lo que podría discriminar un estado de gasto cardíaco adecuado.

La relación constante observada entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ,  $S_{cv}O_2$  y  $P_{vc}O_2$ , sugirió que la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría no solo aumentar como resultado de situaciones de dependencia de  $VO_2/DO_2$ , sino también durante los estados de déficit de extracción de oxígeno, todos ellos estados de anaerobiosis persistente.

La interpretación de los resultados obtenidos fue comentada por He y colegas en la carta al editor del *Journal Clinical Monitoring and Computing* titulada ‘Understanding elevated  $P_{v-a}CO_2$  gap and  $P_{v-a}CO_2/C_{a-v}O_2$  ratio in venous hyperoxia conditions’ (Anexo 3. Publicación nº1). Los autores planteaban que los resultados obtenidos podían ser secundarios al aumento de la  $P_aO_2$  y no de la  $P_{vc}O_2$ . Existe bibliografía que demuestra que la hiperoxia puede producir modificación de la redistribución del flujo [63], produciendo una afectación sobre la circulación. Este efecto podría generar una disminución del  $VO_2$ , y consecuentemente un aumento de  $P_{cva}CO_2$ . No obstante, nuestro estudio realizó una breve maniobra de hiperoxia de 5 minutos, tiempo insuficiente para el acaecimiento de todos los cambios descritos. Una limitación importante de nuestro trabajo fue la falta de recogida de la variable del gasto cardíaco que hubiera podido ayudar en la determinación de potenciales modificaciones del IC.

Por otro lado, se planteó que el aumento de la  $P_{cva}CO_2$ , más allá de deberse a un incremento en la disociación de la hemoglobina y  $CO_2$  por el efecto Haldane, podía deberse a un incremento en el  $C_{cv}O_2$ , secundario a una posible disfunción



microcirculatoria provocada por la hiperoxia. Sin embargo, nuestros resultados mostraron una modificación del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  pero no del  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  lo que sugiere que los cambios en la  $P_{vc}CO_2$  fue la principal causa de la modificación del  $P_{cva}CO_2$  [64].

Finalmente, resulta sorprendente la falta de correlación tanto de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  como de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  con la  $S_{vc}O_2$  en situaciones de  $S_{vc}O_2$  baja. Este hecho es especialmente interesante cuando, a día de hoy, el valor de  $S_{vc}O_2$  supone un objetivo del proceso de resucitación hemodinámica que ha sido cuestionado. En un paciente en el que coexisten  $S_{vc}O_2$  baja y  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  normal, podría plantearse la posibilidad de una situación en la que el incremento en la  $O_2ER$  es suficiente para mantener un correcto  $VO_2$ . En estas situaciones, conocidas como de déficit de oxígeno, la necesidad de que el flujo sanguíneo global deba ser aumentado sería cuestionable, más aún cuando incrementar el  $DO_2$  puede suponer un estrés cardiovascular añadido, especialmente en pacientes con reserva funcional limitada (insuficiencia cardíaca crónica, etc.). Saber si estos pacientes son capaces de evolucionar favorablemente de manera espontánea, o si precisan ser llevados a un punto de teórica “normalidad” mediante la administración de volumen o el inicio de inotrópicos, supone hoy en día una incógnita. A pesar de no poder analizar esta situación en profundidad con la muestra estudiada, los resultados plantean nuevas líneas de trabajo para comprender mejor la integración y el rendimiento de los marcadores de hipoxia tisular en la detección de la dependencia de  $VO_2/DO_2$ .

### ***10.3 Valor pronóstico de las variables derivadas del $CO_2$***

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, la utilidad del  $P_{cva}CO_2$  y del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  parece estar bien definida cuando sus valores son bajos. Sin embargo, cuando los valores del  $P_{cva}CO_2$  y/o el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  son elevados, es posible que exista disoxia tisular, pero no necesariamente relacionada con un flujo inadecuado. De hecho, tras explorar las variables al ser sometidas a una maniobra de hiperoxia, la relación constante observada entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $S_{vc}O_2$  y  $P_{vc}O_2$  sugirió que la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría no solo aumentar como resultado de situaciones de dependencia de  $VO_2/DO_2$ , sino también durante los estados de déficit de extracción de oxígeno, todos

ellos estados de anaerobiosis persistente.

No obstante, los resultados observados no son de extrañar, ya que curiosamente la hiperoxia venosa, expresada como valores elevados de  $S_{cv}O_2$ , se ha asociado previamente con un aumento de la mortalidad en pacientes sépticos [18, 51], probablemente como resultado de la alteración de la extracción de oxígeno y/o fenómenos de *shunting* microvascular [11, 52]. De hecho, la combinación de lactato elevado y  $S_{cv}O_2$  elevada parece mejorar el valor de estas variables solo con fines de predicción [11, 51]. Por lo tanto, además de las implicaciones pronósticas de la presencia del metabolismo anaeróbico, el valor pronóstico de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  podría derivarse también de la coexistencia de hiperoxia venosa.

Lo mismo ocurre al decir que el valor del  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  potencian su valor pronóstico gracias al pH, ya que la acidosis metabólica ha demostrado estar asociada a peores resultados en los pacientes en shock séptico. La capacidad de influencia de esta variable sobre el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  probablemente queda diluida dentro un cálculo extenso y complejo en el que no es capaz de generar una influencia significativa. A pesar de que la relación  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  está menos sujeta a las variaciones descritas, la amplificación del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  consecuencia de la influencia del pH o la hiperoxia, representa un valor pronóstico de potencial utilidad en el paciente en shock séptico.

El reducido tamaño muestral y el hecho de que nuestra población no se caracterizó por una situación de hipoxia tisular severa, podría explicar, en parte, el bajo rendimiento pronóstico de  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . No obstante, nuestros hallazgos en relación a la habilidad del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en la predicción de la evolución clínica no es aislada, y otros autores han reportado resultados similares [37].

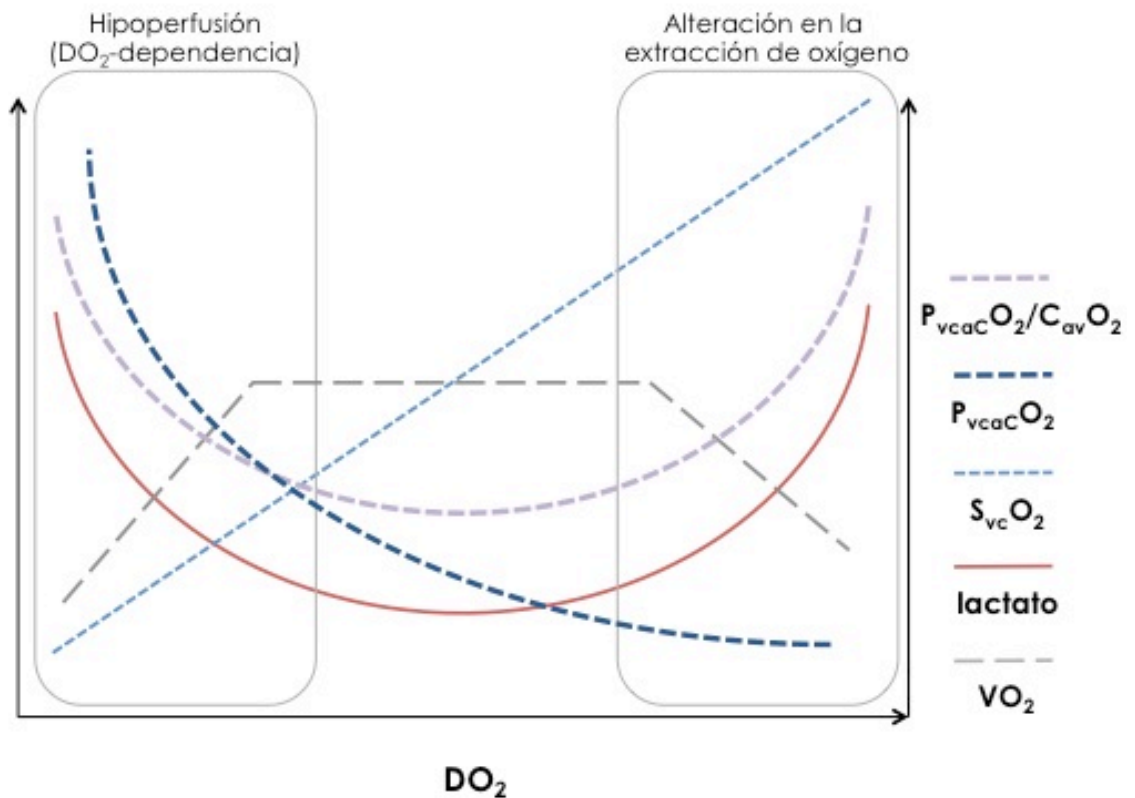
#### ***10.4 Potencial utilidad aplicada de las variables derivadas del CO<sub>2</sub> en la resucitación hemodinámica***

Actualmente la aproximación terapéutica al paciente en shock se basa en el aumento del transporte de oxígeno. No obstante, la literatura creciente en relación a la importancia del conocimiento de la oxigenación tisular hace imperativo la necesidad de buscar parámetros que complementen las variables macrohemodinámicas en el proceso de resucitación. Además, el efecto nocivo de la administración no efectiva de volumen ha sido demostrada ampliamente en los últimos años [19] y ha generado tema de debate en cuando a la aproximación más adecuada para poder determinar aquellos pacientes que realmente se benefician del aumento del DO<sub>2</sub> a través de maniobras terapéuticas.

El presente trabajo de tesis determina la utilidad de las variables derivadas del CO<sub>2</sub> en la detección de los estados de anaerobiosis a pie de cama. Parece crucial la diferenciación entre estados de hipoxia tisular, donde existe una clara dependencia de la relación VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> y por tanto de un flujo inadecuado que deberemos mejorar, y por otro lado, un estado de disoxia tisular, donde la situación de anaerobiosis será independiente del flujo o del DO<sub>2</sub> y por tanto maniobras dirigidas a aumentar el transporte de oxígeno no solo no tendrán respuesta sino que además podrán ejercer una influencia negativa sobre el sistema metabólico.

Toda variable presenta de forma aislada limitaciones en el comportamiento y su interpretación, especialmente en el shock séptico. Por ello, probablemente la combinación de distintas variables como la S<sub>vc</sub>O<sub>2</sub>, lactato, P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>cva</sub>CO<sub>2</sub>/C<sub>av</sub>O<sub>2</sub> y GC, podrían dar solución a la interpretación de la situación metabólica en la que se encuentra cada paciente, adaptando de esa manera la estrategia más adecuada (Figura 10.1). Actualmente, las herramientas de las que disponemos en el proceso de la resucitación hemodinámica siguen siendo la administración de volumen y/o el uso de inotrópicos, ambas orientadas al aumento del transporte global de oxígeno a los tejidos. No obstante, en los últimos años, se ha hecho especial hincapié en la adopción de estrategias más conservadoras, o restrictivas, frente a estrategias liberales en la toma de decisiones.

Nuestros resultados parecen reforzar la importancia de la correcta evaluación del estado metabólico, así como su reevaluación constante ante las intervenciones hemodinámicas, a fin de evitar la administración de fármacos o líquidos si no se asocian a una respuesta metabólica favorable. Más allá de las intervenciones hemodinámicas tradicionales, aun están por explorar potenciales tratamientos en la disfunción de la utilización del oxígeno en el shock y especialmente en el shock séptico.



**Figura 10.1.** Esquematización de la relación entre transporte global de oxígeno ( $DO_2$ ), consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y marcadores metabólicos, incluyendo las variables derivadas del  $CO_2$ , estudiadas en el presente trabajo.

No cabe duda de que se necesitan más estudios para comprender y saber interpretar las variables derivadas del  $CO_2$  en los estados de shock y sobretodo de su comportamiento ante las modificaciones del  $DO_2$ .



## 11. CONCLUSIONES GLOBALES

En una población de pacientes en shock séptico con PAM y  $S_{cv}O_2$  normalizada y lactato elevado, la presencia de valores elevados de la relación  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  redujo significativamente las probabilidades de aclaramiento de lactato adecuado durante las siguientes horas.

Tanto el  $P_{cva}CO_2$  como la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , están influenciados por cambios de oxigenación no relacionados con el flujo, como la hiperoxia, por lo que su utilización en el proceso de resucitación hemodinámica podría ser más compleja que la sugerida por las recomendaciones actuales.

En pacientes en fases tempranas del shock séptico, los valores simultáneos de  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  son diferentes, y el principal determinante de la magnitud de la diferencia entre ambas variables, es el pH.

En una población de pacientes en shock séptico, se observó que la ratio  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y la magnitud de la diferencia entre  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  y  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ , se asociaron con la mortalidad en UCI, mientras que el  $C_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  no.

La integración del  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  en futuros algoritmos de reanimación, combinado con variables utilizadas actualmente como la  $S_{vc}O_2$ , podría ser útil en la obtención de información en tiempo real sobre la adecuación de la perfusión tisular, ayudando en el proceso de toma de decisiones, y consecuentemente, estableciendo cuándo continuar reanimando el tejido y/o cuándo detener las intervenciones, a pesar de altos niveles de lactato.



## 12. LÍNEAS DE FUTURO

En la actualidad el proceso de la resucitación hemodinámica en el shock continúa teniendo en la práctica clínica, una base claramente macrohemodinámica. Sin embargo, la importancia de tratar al tejido para mejorar la efectividad de nuestras acciones, esta cada vez más en auge. Esto obliga a la búsqueda de marcadores que sean capaces de aportar información a tiempo real sobre la presencia de metabolismo anaerobio y por tanto de disoxia tisular.

El presente trabajo ha realizado una investigación aportando datos que soportan la asociación de las variables  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$  con el metabolismo anaeróbico, además de demostrar su valor pronóstico. Este hecho, implica que su integración en la resucitación del shock podría ser de utilidad. No obstante, estas variables no están exentas de limitaciones, y el efecto que sobre ellas produce la hiperoxia o la acidosis metabólica podrían, por un lado, dificultar su interpretación en determinadas situaciones, pero por otro, suponer un beneficio en la evaluación del tejido.

El grupo investigador al que pertenece la doctoranda ha desarrollado numerosa actividad científica en el área de la hemodinámica y la microcirculación, siendo actualmente, un grupo con trayectoria reconocida a nivel nacional e internacional. La integración de los conocimientos actuales en relación a los parámetros metabólicos y la experiencia en la evaluación de la microcirculación hace posible seguir planteando hasta que punto se relaciona la macro-micro hemodinámica con el  $P_{cva}CO_2$  y el  $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ . El último trabajo titulado “*Central venous-to-arterial carbon dioxide difference ( $P_{cva}CO_2$ ) and its combination with arterial-to-venous oxygen content difference ( $P_{cva}CO_2/C_{av}O_2$ ) are associated with microcirculatory oxygenation alterations in early septic shock*”, actualmente pendiente de publicación, reafirma esta trayectoria. Algunas de las líneas de trabajo que también se desprenden de la presente tesis serían:



- Valoración de la respuesta macro-micro y metabólica tras aumentar el  $DO_2$  en pacientes con shock séptico.
- Utilidad de la maniobra de hiperoxia como predictor de gasto cardíaco inadecuado.
- Utilidad de métodos no invasivos en la determinación de variables metabólicas.
- Evaluación de las variables metabólicas en los pacientes con  $S_{vc}O_2$  baja.
- Valor pronóstico de la integración de las variables metabólicas en el proceso de la resucitación hemodinámica.

### 13. BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

1. Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., and Daniel De Backer, M.D., Ph.D Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943.
2. Sebastian A. Haas Theresa Lange Bernd Saugel et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients *Intensive Care Med* (2016) 42:202–210 DOI 10.1007/s00134-015-4127-0
3. Textoris J<sup>1</sup>, Fouché L, Wiramus S et al High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality *Crit Care*. 2011 Jul 26;15(4):R176. doi: 10.1186/cc10325
4. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multi-center study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010;55:40–6.
5. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objectives of hemodynamic resuscitation. *Med Intensiva*. 2011;35:499–508.
6. Varpula M, Tallgren M., Saukkonen K. Et al Hemodynamic variables related to outcome in septic shock *Intensive Care Med* (2005) 31:1066–1071 DOI 10.1007/s00134-005-2688-z

7. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–815.
  
8. Baigorri F, Russell JA. Oxygen delivery in critical illness *Crit Care Clin* 1996 Oct; 12(4): 971-94
  
9. Jean-Louis Vincent Daniel De Backer Oxygen transport—the oxygen delivery controversy *Intensive Care Med* (2004) 30:1990–1996 DOI 10.1007/s00134-004-2384-4
  
10. Breen PH, Isserles SA, Westley J, Roizen MF, Taitelman UZ. Combined carbon monoxide and cyanide poisoning: a place for treatment. *Anesth Analg.* 1995;80:671–7.
  
11. Mesquida J. Evaluating tissue oxygenation at the bedside: global, regional, or both? *J Clin Monit Comput* DOI 10.1007/s10877-015-9690-y
  
12. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524-8
  
13. Bakker J., Nijsten M.WN., Jansen TC., Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients *Ann Intensive Care.* 2013; 3: 12.

14. Kiyatkin Michael E., Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock *Curr Opin Crit Care* 2017, 23:348 – 354 DOI:10.1097/MCC.0000000000000423

15. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:1572-8.

16. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004;126:1891-6

17. 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.* 2001;345:1368-77.

18. Textoris J., Fouché L. Wiramus S., Antonini F et al High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality *Critical Care* 2011 Jul 26;15 (4):R176

19. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:259–65.

20. Mihae Yu MD., Michael M. Levy, Philip Smith MD., Sharon A. Takiguchi et al Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study *Crit Care Med.* 1993 Jun;21(6):830-8

21. Tuschmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest*. 1992 Jul;102(1):216-20.
22. Andrew Rhodes, MB BS, MD; Laura E. Evans, MD, MSc, FCCM; Waleed Alhazzani, MD, MSc, FRCPC; Mitchell M. Levy, MD, MCCM et al Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
23. Boyd JH<sup>1</sup>, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):259-65. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.
24. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO<sub>2</sub> difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol*. 2006; 72(597):604
25. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO<sub>2</sub> content. *J Appl Physiol*. 1998;65:473-7.
26. Bakker J., Vincent JL., Gis P et al. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock *Chest*. 1992 Feb;101(2):509-15.
27. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34:2218-25.

28. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, et al. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care*. 2010;14:R193.
29. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:1034–9.
30. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please “mind the gap”! *Intensive Care Med*. 2013;39:1653–5.
31. Danin PE, Siegenthaler N, Levraut J, Bernardin G, Dellamonica J, Bendjelid K. Monitoring in CO<sub>2</sub> states. *J Clin Monit Comput*. 2015 Oct;29(5):591-600. doi:10.1007/s10877-014-9638-7. Epub 2014 Nov13. Review.
32. Guzman JA, Kruse JA. Development and validation of a technique for continuous monitoring of gastric intramucosal pH. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):694–700.
33. Marik PE. Sublingual capnography: a clinical validation study. *Chest*. 2001;120(3):923–7
34. Bendjelid K, Schutz N, Stotz M, Gerard I, Suter PM, Romand JA. Transcutaneous PCO<sub>2</sub> monitoring in critically ill adults: clinical evaluation of a new sensor. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2203–6.

35. Monge Garcia MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Perez Madueno V, Diaz Monrove JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care*. 2012;2:9. doi:10.1186/2110-5820-2-9.

36. Teboul JL, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med*. 2016;. doi:10.1007/s00134-016-4261-3

37. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:272–7.

38. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial–venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013;41:1412–20.

39. Ospina-Tascon GA, Uman˜a M, Bermudez W, Bautista-Rincon DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015;41:796–805

40. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250–6.

41. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–46.
42. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637–42
43. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–22844. Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umaña M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care*. 2013;17:R294.
44. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, SleswijkVisser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752–61
45. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–46
46. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect – an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO<sub>2</sub> gradients? *Br J Anaesth*. 1999;83:740–6.



47. Mari A, Valle´e F, Bedel J, Riu B, Ruiz J, Sanchez-Verlaan P, et al. Oxygen challenge test in septic shock patients: prognostic value and influence of respiratory status. *Shock*. 2014; 41(6):504–9.
48. Ospina-Tascon G, Hernandez G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016;. doi:10.1007/s00134-016-4233-7
49. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19:126.
50. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrallier S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:10.
51. Koch C, Rohrig R, Monz T, Hecker A, Uhle F, Schneck E, et al. Prospective evaluation of regional oxygen saturation to estimate central venous oxygen saturation in sepsis. *J Clin Monit Comput*. 2015;29(4):443–53
52. Haase N, Perner A. Central venous oxygen saturation in septic shock: a marker of cardiac output, microvascular shunting and/or dysoxia. *Crit Care*. 2011;15:184.
53. Ho KM, Harding R, Chamberlain J. The impact of arterial oxygen tension on venous oxygen saturation in circulatory failure. *Shock*. 2008;29(1):3–6

54. Legrand M, Valle´e F, Mateo J, Payen D. Influence of arterial dissolved oxygen level on venous oxygen saturation: don't forget the PaO<sub>2</sub>! *Shock*. 2014;41(6):510–3.
55. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, Temime J, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, Thevenin D. Repeatability of blood gas parameters, PCO<sub>2</sub> gap, and PCO<sub>2</sub> gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine*. 2015;94(3):e415.
56. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775–87.
57. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15:R204
58. Jakob SM, Groeneveld ABJ, Teboul JL. Venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> difference ratio as a resuscitation target in shock states? *Intensive Care Med*. 2015;41:936–8
59. Saludes P, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrugal A, Espinal C, Mesquida J. In response to: “understanding elevated Pv-aCO<sub>2</sub> gap and Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> ratio in venous hyperoxia condition”. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1325–7.
60. Huai-wu H, Da-wei L, Yun L, Xiao-ting W. High central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference/arterial-central venous O<sub>2</sub> difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.017>

61. Breen PH, Isserles SA, Westley J, Roizen MF, Taitelman UZ. Combined carbon monoxide and cyanide poisoning: a place for treatment. *Anesth Analg*. 1995;80:671–7

62. Kellum JA. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc*. 2004;6(3):197–203.

63. Huai-wu He, Da-wei Liu, Can Ince Understanding elevated Pv-aCO<sub>2</sub> gap and Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> ratio in venous hyperoxia condition *J Clin Monit Comput* 2017 Dec;31(6):1321-1323. DOI: 10.1007/s10877-017-0005-3 PMID: 28217824

64. Saludes P, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrigal A, Espinal C, Mesquida J. In response to: "understanding elevated Pv-aCO<sub>2</sub> gap and Pv-aCO<sub>2</sub>/Ca-vO<sub>2</sub> ratio in venous hyperoxia condition" *J Clin Monit Comput*. 2017 Dec;31(6):1325-1327 DOI: 10.1007/s10877-017-0006-2 PMID:28220350

## ANEXO 1: PUBLICACIONES DE LA TESIS

### PUBLICACIÓN 1:

Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock.

*Mesquida J, **Saludes P**, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, Artigas A*

REF: doi: 10.1186/s13054-015-0858-0. PMID: 25888382

### PUBLICACIÓN 2:

Central venous-to-arterial carbon dioxide difference and the effect of venous hyperoxia: A limiting factor, or an additional marker of severity in shock?

***Saludes P**, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrigal A, Espinal C, Mesquida J*

REF: doi: 10.1007/s10877-016-9954-1 PMID: 27832407

### PUBLICACIÓN 3:

Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock

*Mesquida J, **Saludes P**, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, Espinal C, Gruartmoner G*

REF: doi: 10.1007/s10877-018-0113-8 PMID: 29455321



## 15. ANEXO 2: MATERIAL SUPLEMENTARIO

### **PUBLICACIÓN 2. MATERIAL SUPLEMENTARIO:**

Central venous-to-arterial carbon dioxide difference and the effect of venous hyperoxia:  
A limiting factor, or an additional marker of severity in shock?

***Saludes P**, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrigal A, Espinal C, Mesquida J*

REF: doi: 10.1007/s10877-016-9954-1 PMID: 27832407

### **PUBLICACIÓN 3. MATERIAL SUPLEMENTARIO:**

Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock

*Mesquida J, **Saludes P**, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, Espinal C, Gruartmoner G*

REF: doi: 10.1007/s10877-018-0113-8 PMID: 29455321



## 16. ANEXO 3: PUBLICACIONES DE INTERÉS

### PUBLICACIÓN 1:

Understanding elevated  $P_{v-a}CO_2$  gap and  $P_{v-a}CO_2/C_{a-v}O_2$  ratio in venous hyperoxia condition

*Huai-wu He, Da-wei Liu, Can Ince*

REF: J Clin Monit Comput 2017 Dec;31(6):1321-1323. DOI: 10.1007/s10877-017-0005-3 PMID: 28217824

### PUBLICACIÓN 2:

In response to: "understanding elevated  $P_{v-a}CO_2$  gap and  $P_{v-a}CO_2/C_{a-v}O_2$  ratio in venous hyperoxia condition"

***Saludes P**, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrigal A, Espinal C, Mesquida J.*

REF: J Clin Monit Comput. 2017 Dec;31(6):1325-1327 DOI: 10.1007/s10877-017-0006-2 PMID:28220350

### PUBLICACIÓN 3:

Blood  $CO_2$  exchange monitoring, Haldane effect and other calculations in sepsis and critical illness

*Carlo Chiarla, Ivo Giovannini*

REF: J Clin Monit Comput. 2018 May 25 DOI: 10.1007/s10877-018-0160-1 PMID: 29802513

### PUBLICACIÓN 4:

In response: Blood  $CO_2$  exchange monitoring, Haldane effect and other calculations in sepsis and critical illness

*J. Mesquida, P. Saludes, C. Espinal, G. Gruartmoner*

REF: J Clin Monit Comput 2018 Jun 12 DOI: 10.1007/s10877-018-0170-z PMID: 29948665





**I Premi al millor projecte de recerca mèdica. Acadèmia de Ciències mèdiques i de la salut de Catalunya i de Balears.**

*Proyecto:* Càrrega de volum del procés de ressuscitació en el malalt en xoc sèptic. Avaluació comparativa del seu efecte hemodinàmic, metabòlic i macrocirculatori

*Equipo investigador:* **P. Saludes**, Jaume Mesquida, Guillem Gruartmoner i Cristinal Espinal

**18<sup>a</sup> Convocatòria de les Beques Taulí de Recerca i Innovació. Ajuts per incentivar la iniciació a la recerca.**

*Proyecto:* Efecte hemodinàmic, metabòlic i microcirculatori de la càrrega de volum en el procés de reanimació del pacient en xoc sèptic. Avaluació predictiva del test de hiperòxia sobre la resposta metabòlica

*Equipo investigador:* **P. Saludes**, Jaume Mesquida, Guillem Gruartmoner i Cristinal Espinal, Luis Mateo Ensenyat, Anna Cristina Perez Madrigal, Gemma Pujol Caballé i Jordi Masip Masip.





ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS



SOCIETAT CATALANA DE MEDICINA INTENSIVA I CRÍTICA

Premi  
AL MILLOR  
PROJECTE DE RECERCA MÈDICA  
al projecte

Càrrega de volum del procés de ressuscitació en  
el malalt en xoc sèptic. Avaluació comparativa del  
seu efecte hemodinàmic metabòlic i macrocirculatori.

com a investigadora principal

**Paula Saludes Orduña**

i l'equip investigador

**Jaume Mesquida, Guillem Gruartmoner**

**i Cristina Espinal.**

Barcelona, maig de 2015

El President de la Societat Catalana  
de Medicina Intensiva i Crítica  
**Fernando Fernández Dorado**

La Secretària de la Societat Catalana  
de Medicina Intensiva i Crítica  
**Irene Dot Jordana**





**I3PT**  
INSTITUT D'INVESTIGACIÓ  
I INNOVACIÓ PARC TAULÍ



**Parc Taulí**  
Hospital Universitari

## Paula Saludes Ortuña

ha obtingut un ajut en la **18a Convocatòria de les Beques Taulí de Recerca i Innovació**,  
modalitat d'**Ajuts per incentivar la iniciació a la recerca**, amb el projecte:

CIR2016/044

**“EFECTE HEMODINÀMIC, METABÒLIC I MICROCIRCULATORI DE LA CÀRREGA DE VOLUM EN EL  
PROCÉS DE REANIMACIÓ DEL PACIENT EN XOC SÈPTIC. AVALUACIÓ PREDICTIVA DEL TEST  
D'HIPERÒXIA SOBRE LA RESPOSTA METABÒLICA”**

**Dr. Lluís Blanch**

Director de l'Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí

QUANTITAT ATORGADA:

**9.000 €**

**Prof. Francesc Godia**

President de l'Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí