



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

Valores gasométricos para predecir la respuesta positiva a volumen en pacientes con choque séptico

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

P R E S E N T A

Valente de Jesús Jaramillo Rocha

Tutor de tesis:

Guillermo Domínguez Cherit

Subdirector de Medicina Crítica

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Cotutor de tesis:

Víctor Manuel de la Puente Díaz de León

Unidad de Terapia Intensiva

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

México D.F.

Agosto 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Guillermo Domínguez Cherit

Tutor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Víctor Manuel de la Puente Díaz de León

Cotutor de tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Guillermo Domínguez Cherit

Profesor Titular del Curso

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INDICE

1.- Introducción.....	7
2.- Predictores de respuesta positiva a infusión de líquidos.....	8
3.- Marcadores bioquímicos de hipoperfusión tisular.....	9
3.1.- Saturación venosa mixta (SvO ₂) y saturación venosa central (SvcO ₂).....	9
3.2.- Lactato.....	10
3.3- Diferencia veno-arterial de la PCO ₂ / diferencia del contenido arterio-venoso de O ₂	11
4.- Predictores de aumento del consumo de oxígeno IVO ₂	12
5.- Definición del problema.....	12
6.- Justificación.....	13
7.- Hipótesis.....	13
8.- Objetivos del estudio.....	14
8.1.- Objetivo general.....	14
8.2.- Objetivos específicos.....	14
9.- Metodología.....	15

9.1.- Tipo de estudio.....	15
9.2.- Descripción del estudio.....	15
9.3.- Tamaño de la muestra.....	15
9.4.- Criterios de inclusión.....	16
9.5.- Criterios de exclusión.....	16
9.6.- Criterios de eliminación.....	17
9.7.- Variables.....	17
9.8.- Análisis estadístico.....	24
10.- Resultados.....	24
10.1.- Características demográficas y basales	24
10.2.- Pacientes con respuesta hemodinámica positiva al reto de líquidos	26
10.3- Pacientes con respuesta hemodinámica negativa al reto de líquidos	27
10.4.- Predicción del aumento en el IVO₂ en los pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.....	28
10.6.- Curvas ROC.....	31
11.- Discusión.....	32
11.1 Cambios en las variables posterior al reto del líquidos y comparación respuesta positiva versus negativa.....	32

11.2 Predicción del aumento del IVO ₂ en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.....	34
11.2.1 Predicción de la mejoría de la perfusión tisular mediante la P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ en pacientes respondedores a volumen.....	34
11.2.2 Predicción de la mejoría de la perfusión tisular mediante la P(vc-a)CO ₂ /C(a-vc)O ₂ en pacientes respondedores a volumen	35
11.3 Limitaciones del estudio.....	37
11.4 Fortalezas del estudio.....	37
12.-Conclusiones.....	38
13.-Bibliografía.....	39
14.- Tablas y figuras	
Tabla 1. Características demográficas y basales.....	25
Tabla 2. Pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos (IC ≥15%).....	26
Tabla 3. Pacientes con respuesta negativa al reto de líquidos, (IC <15%).....	27
Tabla 4. Diferencias entre respuesta positiva y negativa a reto de líquidos).....	28
Tabla 5. Variables hemodinámicas y gasométricas en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos y aumento del IVO ₂ central.....	29
Tabla 6. Variables hemodinámicas y gasométricas en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos y aumento del IVO ₂ mixto	30
Figura 1. Curvas ROC entre la relación entre los valores de P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ y P(vc-a)CO ₂ /C(a-vc)O ₂ con el aumento en el IVO ₂ mixto en pacientes respondedores a volumen.....	31

Figura 2. Curvas ROC entre la relación entre los valores de $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ con el aumento en el IVO_2 central en pacientes respondedores a volumen..... 32

1. Introducción

El estado de choque se define como la insuficiencia circulatoria aguda manifestada por hipoperfusión generalizada, que condiciona un desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno sistémico e inadecuada utilización del oxígeno a nivel celular.^{1,2}. Los marcadores de hipoperfusión sistémica más utilizados para definir, monitorizar y dirigir el tratamiento el estado de choque son: exceso de base, lactato, saturación venosa central, y la diferencia de presión parcial venosa-arterial de dióxido de carbono^{1,2}. La monitorización hemodinámica inicial en el paciente crítico en estado de choque debe incluir métodos invasivos como catéteres arterial y venoso central, particularmente en los pacientes que requieren infusión de vasopresores o inotrópicos³.

El tratamiento inicial hemodinámico de los pacientes en estado de choque es la administración de líquidos intravenosos (IV)^{1,3}; sin embargo, estudios recientes han demostrado que solo 41-63 %^{4,5,6} de los pacientes en choque presentan una respuesta positiva (aumento del gasto cardiaco o volumen latido) a la infusión de líquidos IV. La infusión de líquidos IV en pacientes que no responden a un reto de líquidos es deletérea para la función cardiovascular y se asocia a mayor mortalidad²; por otra parte, la falta de reanimación con líquidos IV en las fases iniciales del estado de choque también se asocia a mayor mortalidad; por tal motivo, solo en pacientes con respuesta positiva a un reto de líquidos, se debe administrar líquidos IV para mejorar la perfusión sistémica⁴.

Los líquidos IV se deben administrar en pacientes en estado de choque hasta que los marcadores de hipoperfusión mejoren y/o se normalicen ó que el paciente no responda/deteriore con la administración⁴. El estándar de referencia para determinar la respuesta a la infusión de líquidos IV es el reto de líquidos; el cual se basa en la fisiología guytoniana de la interacción entre retorno venoso y gasto cardiaco, así como el mecanismo de Frank-Starling; el fundamento del reto de líquidos es el cambio del gasto cardiaco en relación a un cambio en la presión venosa central (lo cual evalúa el mecanismo de Frank-Starling) posterior a la infusión de líquidos IV, se considera una respuesta positiva el aumento inmediato del gasto cardiaco o del volumen latido posterior a la infusión de volumen^{1,4}.

Actualmente un reto de líquidos se debe realizar administrando ≥ 250 ml de una solución cristalóide ó colóide en 10-15 minutos, buscando un aumento de ≥ 2 mm Hg en la presión venosa central (PVC); con una respuesta positiva definida como un aumento en el gasto cardiaco ($>15\%$) o del volumen latido ($>15\%$) al término de la infusión¹. El estándar de referencia para medir los cambios hemodinámicos es la medición del gasto cardiaco con un catéter arterial pulmonar mediante termodilución intermitente².

Fundamentalmente, la única razón para administrar bolos de líquidos IV es para aumentar el gasto cardiaco a expensas del volumen latido⁴; por lo que actualmente se recomienda medir el cambio en el gasto cardiaco posterior a la infusión de líquidos IV, particularmente en pacientes que no han mejoran con el tratamiento inicial instaurado para el estado de choque^{2,3}.

2. Predictores de respuesta positiva a infusión de líquidos

Debido a los efectos adversos y desenlaces deletéreos en la administración de líquidos en pacientes que no responden a un reto de líquidos, ya que la maniobra no es reversible, y especialmente cuando un reto de líquidos se realiza varias veces por día; se ha buscado y reportado extensamente en la literatura predecir la respuesta positiva a la infusión de líquidos IV con variables hemodinámicos y gasométricas^{7,8,9}; por lo que algunos autores recomiendan que se deben utilizar estos predictores para decidir administrar líquidos IV^{7,8}. De estos predictores se han descrito la variabilidad de la presión arterial sistólica y la variabilidad de la presión de pulso (determinados por medición de la presión arterial invasiva); la variabilidad de volumen latido (determinado por análisis del contorno de la onda de presión arterial); la variabilidad en el flujo aórtico y variabilidad del diámetro de la vena cava superior (determinados por ecocardiograma doppler transesofágico), variabilidad de la velocidad pico del flujo subaórtico y variabilidad del diámetro de la vena cava inferior (determinados por ecocardiograma doppler transtorácico), todos durante una ventilación con presión positiva, basados en las interacciones cardiopulmonares durante la ventilación mecánica⁸.

Estos predictores se han estudiado principalmente en el área de la anestesiología (en pacientes relativamente estables)^{1,2,7} y su aplicación en la unidad de terapia intensiva

(UTI) es limitada (por ejemplo, los pacientes deben estar sedados, sin ventilación espontánea, con ritmo sinusal, volumen corriente >8 ml/kg peso)^{1,2}; esta reportado que a su ingreso en pacientes admitidos a la unidad de terapia intensiva, solamente al 42% se de los pacientes se le pueden aplicar estos predictores, de acuerdo a las limitaciones antes mencionadas¹⁰; y específicamente de la variabilidad de la presión de pulso, este predictor solo es aplicable en el 3% de los pacientes¹¹. Se han descrito 2 predictores aplicables en terapia intensiva que no presentan las limitaciones antes mencionadas⁸; la prueba de oclusión espiratoria, la cual requiere monitorización de la presión arterial invasiva y que paciente no realice esfuerzo espiratorio durante la oclusión¹²; la elevación pasiva de las piernas requiere la monitorización directa del gasto cardiaco, movilización del paciente y la utilización de camas especiales para la maniobra¹³.

3. Marcadores bioquímicos de hipoperfusión tisular

3.1 Saturación venosa mixta (SvO₂) y saturación venosa central (SvcO₂)

Particularmente la SvO₂ y la SvcO₂ han generado debate con respecto a su utilidad para demostrar mejoría de la perfusión tisular. Conocer la fisiología de la SvO₂ es esencial para entender su aplicación en la reanimación de los pacientes que se encuentran en estado de choque. La SvO₂ depende de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂), el balance entre el consumo de oxígeno (VO₂) y el gasto cardiaco (GC) y los niveles de hemoglobina (Hb). Acorde al principio de Fick, la SvO₂ puede calcularse a partir de la siguiente formula:

$$SvO_2 = (SaO_2 - VO_2 / GC) (1 / Hb \times 1.34)$$

En el caso del estado de choque, una disminución del GC se verá compensado por un aumento del VO₂, si la demanda de oxígeno no se viera satisfecha con este aumento del consumo, la SvO₂ comenzará a disminuir reflejando una mayor extracción periférica de oxígeno. Bajo este fundamento la SvO₂ se ha considerado un reflejo del desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. El rango normal del valor de la SvO₂ es 65% a 75%. Un valor por debajo de estos límites es claramente un indicativo de

riesgo de muerte, sin embargo su normalización no garantiza una adecuada oxigenación tisular.

Aun cuando en la práctica clínica diaria se utiliza la $SvcO_2$ como un subrogado de la SvO_2 , existe controversia acerca de la intercambiabilidad entre las mismas. Existen varios estudios que han mostrado una pobre correlación entre la $SvcO_2$ y la SvO_2 , esto podría estar explicado en parte por modificaciones en la distribución en el flujo sanguíneo y los diferentes porcentajes de extracción entre el tejido cerebral y esplácnico. Por otra parte otros estudios han mostrado que el cambio en los valores de $SvcO_2$ durante la reanimación va en relación con los cambios en la SvO_2 , sin embargo factores como la hipoxia modifican de manera significativa esta relación. De igual forma los estudios que han tratado de demostrar correlación entre el GC y la SvO_2 han generado resultados contradictorios.

En la actualidad durante el manejo de los pacientes con choque séptico, está recomendado que el tratamiento sea guiado por la $SvcO_2$ usando esta medición como un subrogado de la SvO_2 , siendo como meta que su valor se encuentre siempre superior a 70%⁵⁰. Sin embargo esta recomendación se basa en un solo estudio clínico y la mayoría del resto de los estudios que han evaluado la reanimación de pacientes en choque séptico han mostrado que la $SvcO_2$ se encuentra comúnmente elevada a pesar de que los pacientes aún presentan hipoxia tisular.

3.2 Lactato

Otros marcadores de metabolismo anaerobio, como el lactato, se encuentran elevados en condiciones de hipoxia tisular. Recientemente el lactato ha sido comparado con la $SvcO_2$ para guiar el tratamiento y la reanimación de pacientes en estado de choque. Estos estudios han mostrado que en pacientes con choque séptico el aclaramiento de lactato puede ser empleado como marcador de la respuesta a la reanimación, disminuyendo el tiempo de estancia en la terapia intensiva.

Sin embargo existe evidencia clara de que el lactato puede elevarse en condiciones diferentes a hipoxia tisular y en algunos casos tratarse de una estrategia

adaptativa, ya que ciertos tejidos (cerebral y esplácnico) presentan una alta capacidad para utilizar el lactato como sustrato metabólico. Estudios con infusión de lactato exógeno han demostrado que hasta el 60% del lactato es oxidado por las células⁴⁶, lo que muestra en condiciones de hipoxia el lactato podría ser una fuente alternativa de energía para la mayoría de las células; sin embargo el grueso de la evidencia actual apoya el concepto de que la hipoxia tisular es el mayor determinante del aumento del lactato sérico asociado al estado de choque.

3.3 Diferencia venosa mixta-arterial de $PCO_2 / C(a-v)O_2$ ($P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$) y diferencia venosa central-arterial de $PCO_2 / C(a-vc)O_2$ ($P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$)

En condiciones de hipoxia tisular una disminución global en el consumo de oxígeno se encuentra asociada a una disminución en la producción aeróbica de CO_2 mientras que la producción anaeróbica de CO_2 se mantiene constante o en aumento. Por lo anterior la producción total de CO_2 (VCO_2) disminuye en menor cantidad que el consumo de O_2 (VO_2). De esta forma en condiciones de hipoxia tisular el coeficiente respiratorio VCO_2/VO_2 aumenta. De acuerdo a la ecuación de Fick, el VO_2 es igual al producto del gasto cardiaco multiplicado por la diferencia del contenido arterio-venoso de oxígeno $C_{(a-v)}O_2$. De manera similar el VCO_2 se obtiene de la multiplicación del gasto cardiaco y la diferencia del contenido veno-arterial de CO_2 . Debido a la alta correlación que existe entre el contenido de CO_2 y la presión parcial del mismo, la $P(v-a)CO_2$ puede ser usada como un subrogado de la diferencia del contenido veno-arterial de CO_2 . Con base en el razonamiento previo el incremento en el coeficiente respiratorio debe verse reflejado como un aumento en la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$.

En estudios previos^{43,45} se observó una adecuada correlación entre la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y el valor de lactato arterial, lo que apoya la teoría de que este parámetro puede ser empleado como un marcador dinámico de hipoxia tisular.

4. Predictores de aumento del consumo de oxígeno IVO_2

Recientemente se han descrito diversas variables capaces de predecir la respuesta a volumen en ausencia de un reto de líquidos. Sin embargo poco se ha estudiado acerca de índices que sean capaces de predecir si el incremento en el gasto cardiaco y por ende en el aporte de oxígeno es capaz de reducir la hipoxia tisular.

En el caso particular de los pacientes con choque séptico, debido a las alteraciones microvasculares que alteran la extracción oxígeno, la $SvcO_2$ se encuentra comúnmente elevada a pesar de que existe dependencia entre el aporte y el consumo de oxígeno, por lo que a pesar de la normalización de la $SvcO_2$ los pacientes continúan experimentando hipoxia tisular.

De igual forma el uso de lactato pudiera ser un adecuado marcador de mejoría de la hipoxia tisular, sin embargo la elevación del mismo puede en ciertos casos ser independiente del estado de perfusión, además de que la respuesta del mismo a la reanimación es lenta, lo que en ocasiones puede retrasar el tratamiento.

5. Definición del problema

A la fecha existen múltiples variables empleadas para predecir la respuesta positiva a la administración de líquidos IV, sin embargo se ha estudiado poco si esta respuesta positiva es capaz de disminuir el grado de hipoxia tisular que sufren los pacientes.

6. Justificación

Aproximadamente solo el 50% de los pacientes críticos a los que se les administran líquidos IV tienen una respuesta positiva a la infusión^{4,5,6}. El administrar líquidos IV en pacientes que no responden es deletéreo y se asocia a mayor morbilidad y mortalidad^{6,7}.

Los marcadores de metabolismo anaerobio actualmente recomendados para guiar la reanimación de los pacientes con choque séptico han mostrado resultados contradictorios en los estudios clínicos en los que han sido evaluados. Por lo que el empleo de los mismos puede llevar a errores en la toma de decisiones del manejo de los pacientes.

De acuerdo a los fundamentos fisiológicos y clínicos antes mencionados, la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ se pudieran utilizar como marcadores de metabolismo anaerobio con la finalidad de guiar la reanimación de pacientes con choque séptico.

7. Hipótesis

La $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ es capaz de predecir un aumento en el VO_2 en pacientes con choque séptico que presentan respuesta positiva al reto de líquidos.

8. Objetivos

8.1 Objetivo general

- a) Determinar la correlación de la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y la delta del índice cardiaco e IVO_2 posterior a un reto de líquidos en pacientes con choque séptico.

8.2 Objetivos específicos

- a) Predecir a través de una curva ROC, el aumento del VO_2 a partir de la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ posterior a un reto de líquidos.
- b) Determinar el punto de corte en la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ que mejor discrimine entre una respuesta positiva y una respuesta negativa a un reto de líquidos.
- c) Predecir a través de una curva ROC, el aumento del VO_2 a partir de la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ en pacientes con respuesta positiva a un reto de líquidos.
- d) Determinar el punto de corte en la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ que mejor discrimine entre una respuesta positiva y una respuesta negativa en el aumento de la VO_2 en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.
- e) Predecir a través de una curva ROC, el aumento del VO_2 a partir de la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ posterior a un reto de líquidos.
- f) Determinar el punto de corte en la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ que mejor discrimine entre una respuesta positiva y una respuesta negativa a un reto de líquidos.
- g) Predecir a través de una curva ROC, el aumento del VO_2 a partir de la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ en pacientes con respuesta positiva a un reto de líquidos.
- h) Determinar el punto de corte en la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ que mejor discrimine entre una respuesta positiva y una respuesta negativa en el aumento de la VO_2 en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.

9. Metodología

9.1 Tipo de estudio

Observacional transversal analítico

9.2 Descripción del estudio

Dado que es un estudio observacional, no se indicó ninguna maniobra o intervención por el grupo de investigadores. Diariamente se revisó y se solicitó que se avisara al grupo de investigadores, si alguno de los pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador se le administraría un reto de líquidos IV como parte de su tratamiento médico; si el paciente cumplía los criterios de selección, se midieron y registraron variables hemodinámicas y gasométricas al inicio y término de un reto de líquidos, indicado por los médicos tratantes (distintos al grupo de investigadores).

9.3 Tamaño de la muestra

Se calculó una muestra de acuerdo a la fórmula para significancia del coeficiente de correlación de Pearson²⁴:

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3$$

Donde r es la magnitud de la correlación que se desea detectar, se calculó con r= 0.56 basado en un estudio previo¹⁵; α (error tipo I) < 0.05; β (error tipo II) 0.10. Con lo que el resultado de la muestra total es de 29 pacientes.

Para la realización de la curva ROC, se calculó mediante una fórmula para estimar la precisión de un porcentaje o proporción²⁵:

$$n \geq (1.96)^2 \frac{p(1-p)}{\delta^2}$$

Donde p= proporción estimada; delta= precisión estimada→ (sensibilidad 90%±10%); 1.96=IC 95% n=35.

9.4 Criterios de inclusión

Pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que se les haya realizado el diagnóstico de estado de choque de cualquier etiología, definido por un presión arterial media < 65 mmHg y la presencia de parámetros de hipoperfusión (lactato ≥ 2.2 milimoles/litro y/o $s_{vc}O_2 < 70\%$) o que requieran el uso de vasopresor; que tengan colocado un catéter en la arteria pulmonar, un catéter venoso central y un catéter arterial periférico y que el médico tratante (que no forma parte del grupo de investigadores) decida realizar un reto de líquidos con al menos 250 mililitros de solución (cristaloide o coloide) para determinar la respuesta hemodinámica a la administración de líquidos IV.

9.5 Criterios de exclusión

a) sangrado activo

b) que el paciente presente cualquier ritmo distinto al ritmo sinusal, durante la infusión del reto de líquidos.

c) que el catéter arterial no este colocado en la arteria radial del paciente.

d) que el catéter arterial tipo angiocath no sea de calibre 20G.

e) que el paciente se encuentre en ventilación mecánica no convencional.

f) que el paciente tenga diagnóstico previo documentado por ecocardiograma de cortocircuito intracardiaco o insuficiencia tricuspídea.

g) paciente con diagnóstico de choque cardiogénico, edema pulmonar y presión de oclusión de la arteria pulmonar > 18 mmHg

9.6 Criterios de eliminación

a) Falta de elevación de ≥ 2 mmHg en la presión venosa central al término del reto de líquidos.

b) Cuando por las curvas de gasto cardiaco, de acuerdo a su morfología, se sospeche recirculación.

c) Cambios (por indicación del médico tratante) en los parámetros ventilatorios, dosis de aminas vasoactivas y de dosis en los fármacos analgésicos y sedantes durante el reto de líquidos.

9.7 Variables

Las siguientes variables se registraron justo antes a la administración IV del reto de líquidos, de acuerdo a los números expresados por el monitor electrónico del paciente, marca Datex Omeda y de la pantalla del ventilador del paciente. El catéter arterial pulmonar que se utilizó es un catéter de 110 cm, 7.5 Fr, de 5 lúmenes, para termodilución intermitente, marca Arrow®; el catéter en la arteria radial fue tipo angiocath número 20 G. La medición de las variables de presión se realizó mediante un transductor de presión, el cual se corroboró que este calibrado; nivelado (a nivel del 4^o espacio intercostal en la línea media clavícula) y puesto a “zero”¹⁷. Las variables gasométricas se obtuvieron de muestras de 2 ml en sangre total y se analizan en el laboratorio central del instituto con un analizador de gases en sangre, marca Radiometer, modelo ABL 800 FLEX, que utiliza el método de co-oximetría y electrodos gas específicos.

1. Frecuencia cardiaca (FC). Se registró en latidos/minuto. Variable cuantitativa.
2. Presión arterial sistólica (PAS). Se midió con el catéter arterial radial, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
3. Presión arterial diastólica (PAD). Se midió con el catéter arterial radial, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
4. Presión arterial media (PAM). Se midió con el catéter arterial radial, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
5. Presión de pulso (PP). Definida como la diferencia entre los valores de presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica registrados; se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
6. Presión venosa central (PVC). Se midió en el catéter venoso central, de acuerdo a la morfología cualitativa de una curva compatible. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
7. Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP). Se midió en el puerto distal del catéter arterial pulmonar, con el globo desinflado, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
8. Presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP). Se midió en el puerto distal del catéter arterial pulmonar, con el globo desinflado, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
9. Presión media de la arteria pulmonar (PMAP). Se midió en el puerto distal del catéter arterial pulmonar, con el globo desinflado, se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.
10. Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PCP). Se midió en el puerto distal del catéter arterial pulmonar, posterior al llenado con 1.5 ml de aire del globo del catéter y la presencia de una curva de presión auricular; se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

11. Gasto cardiaco (GC). Se midió por el método de termodilución intermitente (estándar de referencia)², con el catéter arterial pulmonar mediante la infusión de 10 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9% a temperatura ambiente; se realizaron 3 inyecciones consecutivas en un lapso menor a 2 minutos (el tiempo predefinido lo indica el monitor) y se obtuvo la media de los 3 valores registrados si la diferencia entre los valores es $< 10\%$, en caso de ser $\geq 10\%$ se realizaron otras 2 inyecciones, se eliminarán el valor mas alto y mas bajo y se tomó la media de los 3 valores restantes. La morfología de la curva se evaluó para verificar temperatura basal estable y detectar signos de recirculación. Se registró en litros/minuto. Variable cuantitativa.

12. Índice cardiaco (IC). Se calculó mediante la fórmula: gasto cardiaco/superficie corporal (SC). Se registró en litros/minuto/m². Variable cuantitativa.

13. Índice de volumen latido (IVL). Se calculó mediante la fórmula: índice cardiaco/frecuencia cardiaca x 1000. Se registró en mililitros/m²/latido.

14. Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS). Se calculó mediante la fórmula: $80 \times (\text{presión arterial media} - \text{presión venosa central}) / \text{índice cardiaco}$. Se registró en dinas*s/cm⁵/m². Variable cuantitativa.

15. Índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP). Se calculó mediante la fórmula: $80 \times (\text{presión media de la arteria pulmonar} - \text{presión en cuña de la arteria pulmonar}) / \text{índice cardiaco}$. Se registró en dinas*s/cm⁵/m². Variable cuantitativa.

16. Lactato. Se midió en una muestra de sangre total venosa central tomada del catéter venoso central; en el laboratorio central con el gasómetro previamente descrito. Se registró en milimoles/litro. Variable cuantitativa.

17. Saturación venosa central (S_{VC}O₂). Se midió en una muestra de sangre total tomada del catéter venoso central, se registró en porcentaje. Variable cuantitativa.

18. Presión parcial venosa central de dióxido de carbono (P_{vcCO_2}). Se midió en una muestra de sangre total venosa central tomada del catéter venoso central. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

19. Presión parcial venosa central de oxígeno (P_{vcO_2}). Se midió en muestra de sangre total venosa central tomada del catéter venoso central. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

20. Saturación venosa mixta (SvO_2). Se midió en una muestra de sangre total tomada del puerto distal del catéter de arteria pulmonar. Se registró en porcentaje. Variable cuantitativa.

21. Presión parcial venosa mixta de dióxido de carbono (P_cCO_2). Se midió en una muestra de sangre total tomada del puerto distal del catéter de arteria pulmonar. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

22. Presión parcial venosa mixta de oxígeno (P_vO_2). Se midió en una muestra de sangre total tomada del puerto distal del catéter de arteria pulmonar. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

23. Saturación arterial (SaO_2). Se midió en una muestra de sangre total tomada del catéter arterial radial. Se registró en porcentaje. Variable cuantitativa.

24. Presión parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$). Se midió en una muestra de sangre total arterial tomada del catéter arterial radial. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

25. Presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2). Se midió en una muestra de sangre total arterial tomada del catéter arterial radial. Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

26. Diferencia venosa central-arterial de presión parcial de CO_2 ($P_{vcCO_2}-PaCO_2$). Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

27. Diferencia venosa mixta-arterial de presión parcial de CO₂ (PvCO₂-PaCO₂). Se registró en milímetros de mercurio. Variable cuantitativa.

28. Contenido arterial de oxígeno (CaO₂), se calculó con la siguiente fórmula: $CaO_2 = (1.34 \cdot Hb \cdot SaO_2) + (0.0031 \cdot PaO_2)$. Se registró en mL/dL. Variable cuantitativa.

29. Contenido venoso central de oxígeno (CvcO₂), se calculó con la siguiente fórmula: $CvcO_2 = (1.34 \cdot Hb \cdot SvcO_2) + (0.0031 \cdot PvcO_2)$. Se registró en mL/dL. Variable cuantitativa.

30. Contenido venoso mixto de oxígeno (CvO₂), se calculó con la siguiente fórmula: $CvO_2 = (1.34 \cdot Hb \cdot SvO_2) + (0.0031 \cdot PvO_2)$. Se registró en mL/dL. Variable cuantitativa.

31. Índice de consumo de oxígeno (IVO₂), se calculó con la siguiente fórmula: $IVO_2 = C(a-v)O_2 \cdot IC \cdot 10$. Se registró en mL/min/m². Variable cuantitativa.

32. Diferencia venosa mixta-arterial de la presión parcial de CO₂ / diferencia del contenido arterio-venoso mixto de O₂ (P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂). Se registró en valor absoluto. Variable cuantitativa.

33. Diferencia venosa central-arterial de la presión parcial de CO₂ / diferencia del contenido arterio-venoso central de O₂ (P(vc-a)CO₂/C(a-vc)O₂). Se registró en valor absoluto. Variable cuantitativa.

Las variables antes mencionadas (1 a 33) se registraron nuevamente justo al término de la infusión del reto de líquidos.

Las siguientes variables se calcularon y registraron justo al término del reto de líquidos:

34. Delta del IVO₂. Definida como la diferencia entre la IVO₂ al término menos la inicial del reto de líquidos. Se registró en mL/min/m² (valor absoluto) y como porcentaje de cambio (valor final-inicial/inicial x 100). Variable cuantitativa.

35. Respuesta al reto de líquidos. Se registró positiva cuando inmediatamente posterior al término de la infusión, se presentó un aumento de la PVC ≥ 2 mmHg asociado a un aumento $\geq 15\%$ del índice cardiaco y/o un aumento $\geq 15\%$ del índice de volumen latido. Se analizó como respuesta positiva por aumento $>15\%$ de IC o por aumento $>15\%$ de IVL. Se registró negativa cuando inmediatamente al término de la infusión se presentó un aumento de la PVC ≥ 2 mmHg asociado a un descenso, no cambio ó aumento $< 15\%$ del índice cardiaco ó índice del volumen latido. Variable cualitativa nominal.

Se registraron las siguientes variables demográficas y basales.

36. Edad. Se registró en años. Variable cuantitativa.

37. Género. Se registró como masculino y femenino. Variable cualitativa nominal.

38. Talla. Se registró en metros. Variable cuantitativa.

39. Peso actual. Se registró en kilogramos. Variable cuantitativa.

40. Peso predicho. Se calculó de acuerdo a la fórmula del estudio ARMA, en hombres: $50 + 0.91$ (talla en centímetros- 152.4), en mujeres: $45.5 + 0.91$ (talla en centímetros-152.4); se registró en kilogramos. Variable cuantitativa.

41. Peso ideal. Se calculó de acuerdo a la fórmula de Robinsson; se registró en kilogramos. Variable cuantitativa.

42. Índice de masa corporal. Se calculó mediante la fórmula: kilogramos de peso actual/talla². Variable cuantitativa.

43. Superficie corporal. Se calculó de acuerdo a la fórmula de Mosteller. Se registró en metros cuadrados de superficie corporal. Variable cuantitativa.

44. Temperatura. Se midió con el termistor del catéter arterial pulmonar. Se registró en grados Celsius. Variable cuantitativa.

45. Diagnóstico de ingreso a la UTI. Variable cualitativa nominal

46. Tipo de choque. Se registró en hipovolémico; séptico, cardiogénico, obstructivo, anafiláctico, neurogénico. Variable cualitativa nominal.

47. Tipo de solución intravenosa administrada. Se registró como: Hartmann, cloruro de sodio al 0.9%, hidroxietilalmidón 6%, 130,000/0.4. Variable cualitativa nominal

48. Frecuencia respiratoria programada en el ventilador. Se registró en respiraciones /minuto. Variable cuantitativa.

49. Modo de ventilación. Se registró en: VC-CMV (volume control-continuous mandatory ventilation, por sus siglas en inglés); PC-CMV (pressure control-continuous mandatory ventilation, por sus siglas en inglés). Variable cualitativa nominal.

50. Presión positiva al final de la espiración (PEEP). Se registró en cm H₂O. Variable cuantitativa.

51. Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂). Se registró en porcentaje. Variable cuantitativa.

52. Volumen corriente/peso predicho. Se registró en mililitros/kilogramo. Variable cuantitativa.

53. Dosis de norepinefrina. Se registró en microgramos/kilogramo de peso/minuto. Variable cuantitativa.

54. Dosis de dobutamina. Se registró en microgramos/kilogramo de peso/minuto. Variable cuantitativa.

9.8 Análisis Estadístico

1. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución de los datos. Las variables cuantitativas con distribución normal se describen como media \pm desviación estándar, las variables cuantitativas con distribución no normal como mediana y rangos intercuartiles. Las variables cualitativas se describen como porcentajes.

2. Se utilizó prueba de t de student pareada (en variables cuantitativas con distribución normal) y Wilcoxon pareada (en variables cuantitativas con distribución no normal) para comparar las variables antes y después del reto de líquidos; y de prueba de t de student o Wilcoxon para muestras independientes (según corresponda) para comparar respuesta positiva versus respuesta negativa al reto de líquidos, se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

3. Se realizaron curvas ROC (receiver operating characteristic, por sus siglas en inglés) para poder determinar el punto de corte ($P(v-c)CO_2/C(a-v)O_2$ y $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$) que mejor discrimine entre una respuesta positiva y una respuesta negativa del IVO_2 en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.

10. Resultados

10.1 Características demográficas y basales, respuesta a reto de líquidos

La muestra total fue de 35 observaciones ($n=35$). Las variables con distribución no normal fueron FiO_2 , PEEP, índice de volumen latido posterior al reto de líquidos, delta de presión de pulso. El tipo de choque en todos los casos fue choque séptico. La solución administrada para los retos de líquidos en todos los casos fue Hartmann. Solamente 5 casos recibieron infusión de dobutamina. La respuesta a líquidos fue positiva por aumento $>15\%$ índice cardíaco en 42.9% ($n=15$) de los casos. El resto de características demográficas y basales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y basales

	n=35
Edad (años), media \pm DE ¹	53.2 \pm 14.5
Género masculino, % (n) ²	31.4% (11)
Diagnostico de ingreso a UTI ³ , % (n) ²	
- neumonía	20 (7)
- pancreatitis	5.7 (2)
- choque séptico	57.2 (20)
- posquirúrgico complicado	17.1 (6)
Tipo de choque, % (n) ²	
- séptico	100 (35)
Solución administrada, % (n) ²	
- Hartmann	100 (35)
Modo de ventilación, % (n) ²	
- VC-CMV ⁴	25.7 (9)
- PC-CMV ⁵	74.3 (26)
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto), media \pm DE ¹	19.5 \pm 3.9
PEEP ⁶ (cmH ₂ O) ⁷ , mediana (RIQ) ⁸	6 (6-10)
FiO ₂ ⁹ (%), mediana (RIQ) ⁸	40 (40-40)
Volumen corriente/peso predicho (ml/kg) ¹⁰ , media \pm DE ¹	8.1 \pm 1.4
Dosis norepinefrina (mcg/kg/min) ¹¹ , media \pm DE ¹	0.43 \pm 0.5
Respuesta positiva a reto de líquidos (IC ¹² e IVL ¹³), % (n) ²	37.1% (13)
Respuesta positiva a reto de líquidos (IC ¹²), % (n) ²	42.9% (15)
Respuesta positiva a reto de líquidos (IVL ¹³), % (n) ²	48.6% (17)

Cuadro de pie de la Tabla 1

¹ desviación estándar, ² número, ³ unidad de terapia intensiva, ⁴ volumen control-ventilación continua mandatoria, ⁵ presión control- ventilación continua mandatoria, ⁶ presión positiva al final de la espiración, ⁷ centímetros de agua, ⁸ rangos intercuartiles, ⁹ fracción inspirada de oxígeno, ¹⁰ mililitros por kilogramo de peso predicho, ¹¹ microgramos/kilogramo/minuto, ¹² índice cardiaco, ¹³ índice de volumen latido

10.2 Pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos.

Los resultados de las variables antes y después del reto de líquidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos (IC \geq 15%) n=15

Variables	pre-reto líquidos	post-reto líquidos	p
FC ¹ (latidos/minuto), media \pm DE ²	95 \pm 20	92 \pm 19	0.12
PAS ³ (mmHg) ⁴ , media \pm DE	107 \pm 13	123 \pm 25	0.01
PAD ⁵ (mmHg), media \pm DE	51 \pm 8	54 \pm 7	0.09
PAM ⁶ (mmHg), media \pm DE	69 \pm 7	76 \pm 6	<0.01
PP ⁷ (mmHg), media \pm DE	56 \pm 16	68 \pm 28	0.04
PVC ⁸ (mmHg), media \pm DE	5 \pm 2	10 \pm 4	<0.01
PCP ⁹ (mmHg), media \pm DE	7 \pm 3	9 \pm 5	<0.01
PSAP ¹⁰ (mmHg), media \pm DE	23 \pm 7	29 \pm 8	<0.01
PDAP ¹¹ (mmHg), media \pm DE	14 \pm 4	17 \pm 6	<0.01
PMAP ¹² (mmHg), media \pm DE	18 \pm 5	22 \pm 7	<0.01
GC ¹³ (L/min) ¹⁴ , media \pm DE	3.7 \pm 1.6	4.9 \pm 2.6	<0.01
IC ¹⁵ (L/min/m ² SC) ¹⁶ , media \pm DE	2.1 \pm 1.2	2.9 \pm 1.9	<0.01
lactato (mmol) ¹⁷ , media \pm DE	4.1 \pm 4	4.2 \pm 4	0.54
SvcO ₂ ¹⁸ , media \pm DE	72 \pm 10	72 \pm 11	0.89
P(vc-a)CO ₂ ¹⁹ , media \pm DE	6.4 \pm 4.1	7.2 \pm 3.4	0.40

Cuadro de pie de la Tabla 2.

¹ frecuencia cardiaca, ² desviación estándar, ³ presión arterial sistólica, ⁴ milímetros de mercurio, ⁵ presión arterial diastólica, ⁶ presión arterial media, ⁷ presión de pulso, ⁸ presión venosa central, ⁹ presión de oclusión de la arteria pulmonar, ¹⁰ presión sistólica de arteria pulmonar, ¹¹ presión diastólica del arteria pulmonar, ¹² presión media de la arteria pulmonar, ¹³ gasto cardiaco, ¹⁴ litros por minuto, ¹⁵ índice cardiaco, ¹⁶ litros por minuto por metros de superficie corporal, ¹⁷ milimoles, ¹⁸ saturación venosa central de oxígeno, ¹⁹ diferencia de la presión venosa central y arterial de dióxido de carbono
--

Como se muestra en la tabla 2, las variables que aumentaron significativamente posterior al reto de líquidos son la PAS, PAM, PP, PVC, PCP, PSAP, PDAP, PMAP, GC e IC; las variables que no se modificaron son la PAD, lactato, SvcO₂ y P(vc-a)CO₂, la FC disminuyó en ambos tipo de respuesta (aunque solo significativamente en respuesta por IVL).

10.3 Pacientes con respuesta negativa al reto de líquidos

Los resultados de las variables antes y después del reto de líquidos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Pacientes con respuesta negativa al reto de líquidos, (IC <15%) n=20

Variables	pre- reto líquidos	post- reto líquidos	p
FC ¹ (latidos/minuto), media ± DE ²	98 ± 25	94 ± 24	0.01
PAS ³ (mmHg) ⁴ , media ± DE	107 ± 19	118 ± 21	0.03
PAD ⁵ (mmHg), media ± DE	51 ± 11	55 ± 11	0.03
PAM ⁶ (mmHg), media ± DE	69 ± 7	75 ± 8	<0.01
PP ⁷ (mmHg), media ± DE	56 ± 26	63 ± 27	<0.01
PVC ⁸ (mmHg), media ± DE	7 ± 4	11 ± 4	<0.01
PCP ⁹ (mmHg), media ± DE	9 ± 4	12 ± 5	<0.01
PSAP ¹⁰ (mmHg), media ± DE	28 ± 7	32 ± 10	<0.01
PDAP ¹¹ (mmHg), media ± DE	17 ± 7	19 ± 8	<0.01
PMAP ¹² (mmHg), media ± DE	21 ± 8	25 ± 9	<0.01
GC ¹³ (L/min) ¹⁴ , media ± DE	3.7 ± 1.5	3.7 ± 1.7	0.9
IC ¹⁵ (L/min/m ² SC) ¹⁶ , media ± DE	2.2 ± 0.8	2.1 ± 0.9	0.76
lactato (mmol) ¹⁷ , media ± DE	4.4 ± 3.1	4.7 ± 3.1	0.04
SvcO ₂ ¹⁸ , media ± DE	72 ± 11	71 ± 11	0.48
P(vc-a)CO ₂ ¹⁹ , media ± DE	5.2 ± 2.8	5.4 ± 1.8	0.73

Cuadro de pie de la tabla 3.

¹ frecuencia cardiaca, ² desviación estándar, ³ presión arterial sistólica, ⁴ milímetros de mercurio, ⁵ presión arterial diastólica, ⁶ presión arterial media, ⁷ presión de pulso, ⁸ presión venosa central, ⁹ presión de oclusión de la arteria pulmonar, ¹⁰ presión sistólica de arteria pulmonar, ¹¹ presión diastólica del arteria pulmonar, ¹² presión media de la arteria pulmonar, ¹³ gasto cardiaco, ¹⁴ litros por minuto, ¹⁵ índice cardiaco, ¹⁶ litros por minuto por metros de superficie corporal, ¹⁷ milimoles, ¹⁸ saturación venosa central de oxígeno, ¹⁹ diferencia de la presión venosa central y arterial de dióxido de carbono
--

Como se muestra en la tabla 3, las variables que aumentan significativamente posterior al reto de líquidos son la PAS, PAM, PP, PVC, PCP, PSAP, PDAP, PMAP, lactato; las variables que no se modifican son la PAD, IRVP, GC, IC, SvcO₂ y la P(vc-a)CO₂. La FC disminuye significativamente en respuesta negativa por IC.

10.4 Comparación entre respuesta positiva y negativa al reto de líquidos

Tabla 4. Diferencias entre respuesta positiva y negativa a reto de líquidos

	Respuesta positiva (IC ≥15%)	Respuesta negativa	p
Δ PP ¹ , media \pm DE ²	12 \pm 22	7 \pm 10	0.39
Δ s _{vc} O ₂ ³ , media \pm DE	-0.4 \pm 11	-0.6 \pm 4	0.94
Δ p _a CO ₂ -p _{vc} CO ₂ ⁴ , media \pm DE	0.7 \pm 3	1.2 \pm 3	0.75
Δ FC ⁵ , media \pm DE	-2 \pm 6	-3 \pm 5	0.8
Δ PAM ⁶ , media \pm DE	7 \pm 6	6 \pm 7	0.64
Δ PPAP ⁷ , media \pm DE	4 \pm 4	2 \pm 3	0.11
Δ s _v O ₂ ⁸ , media \pm DE	-2 \pm 9	-0.5 \pm 6	0.3
% Δ PP ⁹ , media \pm DE	23 \pm 40	16 \pm 22	0.53
% Δ s _{vc} O ₂ ¹⁰ , media \pm DE	0.7 \pm 18	-0.6 \pm 4	0.74
% Δ p _a CO ₂ -p _{vc} CO ₂ ¹¹ , mediana (RIQ) ¹²	10 (-14,97)	11 (-22,71)	0.83
% Δ FC ¹³ , media \pm DE	-2 \pm 7	-3 \pm 6	0.19
% Δ PAM ¹⁴ , media \pm DE	11 \pm 11	9 \pm 12	0.46
% Δ PPAP ¹⁵ , media \pm DE	53 \pm 60	21 \pm 48	0.09
% Δ s _v O ₂ ¹⁶ , media \pm DE	-4 \pm 13	-0.1 \pm 11	0.36

Cuadro de pie de la tabla 4.

¹ delta de presión de pulso en valor absoluto, ² desviación estándar, ³ delta de saturación venosa central en valor absoluto, ⁴ delta de la diferencia de presión parcial venosa central menos la presión parcial arterial de dióxido de carbono, ⁵ delta de frecuencia cardiaca en valor absoluto, ⁶ delta de presión arterial media en valor absoluto, ⁷ delta de presión de pulso arterial pulmonar en valor absoluto, ⁸ delta de saturación venosa mixta en valor absoluto, ⁹ delta de presión de pulso en porcentaje, ¹⁰ delta de saturación venosa central en porcentaje, ¹¹ delta de la diferencia de presión parcial venosa central menos la presión parcial arterial de dióxido de carbono en porcentaje, ¹² rangos intercuartiles, ¹³ delta de frecuencia cardiaca en porcentaje, ¹⁴ delta de presión arterial media en por porcentaje, ¹⁵ delta de presión de pulso arterial pulmonar en porcentaje, ¹⁶ delta de saturación venosa mixta en porcentaje

Como se muestra en la tabla 4, las variables que presentaron diferencias significativas antes entre respuesta positiva y negativa (por IVL) fueron la delta de presión de pulso sistólica pulmonar y la delta de P(vc-a)CO₂.

Tabla 5. Variables hemodinámicas y gasométricas en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos y aumento del IVO₂ central

Variables	Cambio de IVO ₂ ≥ 15% (n = 13)		Cambio de IVO ₂ < 15% (n = 2)	
	pre-reto líquidos	post-reto líquidos	pre-reto líquidos	post-reto líquidos
FC ¹ (latidos/minuto), media ± DE ²	95 ± 21	91 ± 20	96 ± 30	97 ± 30
PAM ³ (mmHg), media ± DE	69 ± 8	76 ± 6	68 ± 3	73 ± 11
PVC ⁴ (mmHg), media ± DE	6 ± 3	10 ± 3	3 ± 4	7 ± 6
PCP ⁵ (mmHg), media ± DE	7 ± 3	10 ± 4	3 ± 3	3.5 ± 3.5
PMAP ⁶ (mmHg), media ± DE	18 ± 5	22 ± 6	16 ± 6	21 ± 11
GC ⁷ (L/min) ⁸ , media ± DE	3.8 ± 1.8	4.9 ± 2.7	3.1 ± 1	4.7 ± 2
IC ⁹ (L/min/m ² SC) ¹⁰ , media ± DE	2.3 ± 1.3	3 ± 2.1	1.7 ± 0.2	2.5 ± 0.5
IVO ₂ mixto ¹¹ , media ± DE	70 ± 68	117 ± 115	60.7 ± 28	86 ± 51
IVO ₂ central ¹² , media ± DE	54 ± 40	86.5 ± 80	51.4 ± 28	49 ± 20
P(vc-a)CO ₂ ¹³ , media ± DE	6.7 ± 4.3	7.6 ± 3.5	4 ± 0.4	5.1 ± 1.5
P(v-a)CO ₂ ¹⁴ , media ± DE	6.3 ± 5.2	5.8 ± 3.5	3.8 ± 1.2	4.4 ± 0.8
C(a-vc)O ₂ ¹⁵ , media ± DE	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.9 ± 1.3	1.9 ± 0.4
C(a-v)O ₂ ¹⁶ , media ± DE	2.8 ± 1.1	3.2 ± 0.8	3.5 ± 1.3	3.3 ± 1.3
SvcO ₂ ¹⁷ , media ± DE	74.5 ± 7	72 ± 7.5	73.5 ± 3.5	82 ± 3
P(vc-a)CO ₂ /C(a-vc)O ₂ , media ± DE	3 ± 1.8	3 ± 1.5	1.5 ± 0.6	2.7 ± 0.3
P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ , media ± DE	3 ± 3.9	1.8 ± 1	1.2 ± 0.8	1.4 ± 0.3

Cuadro de pie de la tabla 5.

¹ frecuencia cardiaca, ² desviación estándar, ³ presión arterial media, ⁴ presión venosa central, milímetros de mercurio, ⁵ presión de oclusión de la arteria pulmonar, ⁶ presión media de la arteria pulmonar, ⁷ gasto cardiaco ⁸ litros por minuto, ⁹ índice cardiaco, ¹⁰ litros por minuto por metros de superficie corporal, ¹¹ índice de consumo de oxígeno venoso mixto, ¹² índice de consumo de oxígeno venoso central, ¹³ diferencia de la presión venosa central y arterial de dióxido de carbono, ¹⁴ diferencia de la presión venosa mixta y arterial de dióxido de carbono, ¹⁵ diferencia de contenido arterial y venoso central de oxígeno, ¹⁶ diferencia de contenido arterial y venoso mixto de oxígeno, ¹⁷ saturación venosa central de oxígeno

Como se muestra en la tabla 5, la P(vc-a)CO₂, P(v-a)CO₂, P(vc-a)CO₂/C(a-vc)O₂, P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ presentaron valores mayores de manera basal en el grupo de pacientes que presentaron respuesta positiva del IVO₂.

Tabla 6. Variables hemodinámicas y gasométricas en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos y aumento del IVO₂ mixto

Variables	Cambio de IVO ₂ ≥ 15% (n = 14)		Cambio de IVO ₂ < 15% (n = 1)	
	pre-reto líquidos	post-reto líquidos	pre-reto líquidos	post-reto líquidos
FC ¹ (latidos/minuto), media ± DE ²	93 ± 21	91 ± 20	115	114
PAM ³ (mmHg), media ± DE	69 ± 7	76 ± 7	73	76
PVC ⁴ (mmHg), media ± DE	5.4 ± 3	10 ± 4	5	9
PCP ⁵ (mmHg), media ± DE	7 ± 3	10 ± 5	4	7
PMAP ⁶ (mmHg), media ± DE	18 ± 5	22 ± 7	14	16
GC ⁷ (L/min) ⁸ , media ± DE	3.5 ± 1.7	4.9 ± 2.7	4.6	5.3
IC ⁹ (L/min/m ² SC) ¹⁰ , media ± DE	2.2 ± 1.3	2.9 ± 2	3.2	3.7
IVO ₂ mixto ¹¹ , media ± DE	69.9 ± 66.3	116 ± 111	57.2	65.3
IVO ₂ central ¹² , media ± DE	53.2 ± 39.6	82 ± 78	54.5	68.5
P(vc-a)CO ₂ ¹³ , media ± DE	6.3 ± 4.3	7.5 ± 3.3	7.6	4.1
P(v-a)CO ₂ ¹⁴ , media ± DE	5.8 ± 5	5.8 ± 3.2	7.7	2.2
C(a-vc)O ₂ ¹⁵ , media ± DE	2.4 ± 0.9	2.5 ± 0.7	1.7	2
C(a-v)O ₂ ¹⁶ , media ± DE	3 ± 1.1	3.3 ± 0.7	1.8	1.9
SvcO ₂ ¹⁷ , media ± DE	73.7 ± 6.5	72.8 ± 7.8	83.6	81.5
P(vc-a)CO ₂ /C(a-vc)O ₂ , media ± DE	2.7 ± 1.8	3.1 ± 1.4	4.4	2
P(v-a)CO ₂ /C(a-v)O ₂ , media ± DE	2.6 ± 3.8	1.7 ± 1	4.3	1.2

Cuadro de pie de la tabla 6.

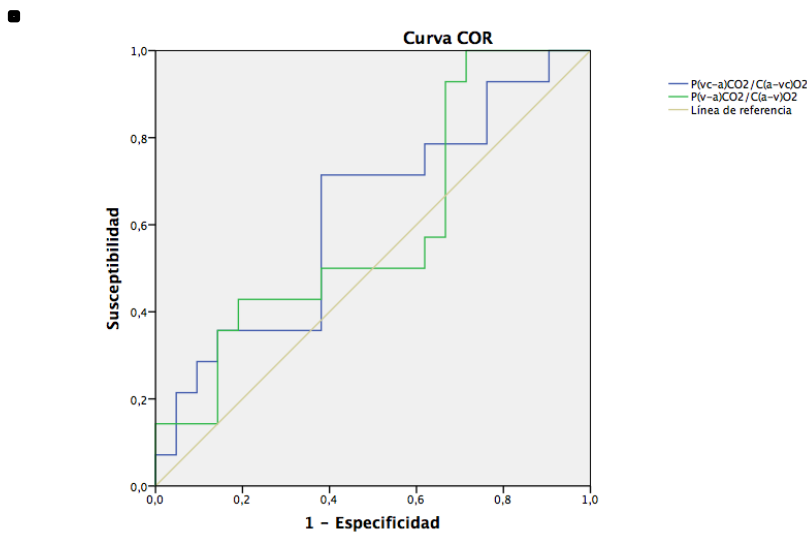
¹ frecuencia cardíaca, ² desviación estándar, ³ presión arterial media, ⁴ presión venosa central, milímetros de mercurio, ⁵ presión de oclusión de la arteria pulmonar, ⁶ presión media de la arteria pulmonar, ⁷ gasto cardíaco ⁸ litros por minuto, ⁹ índice cardíaco, ¹⁰ litros por minuto por metros de superficie corporal, ¹¹ índice de consumo de oxígeno venoso mixto, ¹² índice de consumo de oxígeno venoso central, ¹³ diferencia de la presión venosa central y arterial de dióxido de carbono, ¹⁴ diferencia de la presión venosa mixta y arterial de dióxido de carbono, ¹⁵ diferencia de contenido arterial y venoso central de oxígeno, ¹⁶ diferencia de contenido arterial y venoso mixto de oxígeno, ¹⁷ saturación venosa central de oxígeno

Como se muestra en la tabla 6, no hubo diferencias basales de las variables entre los dos grupos de pacientes.

10.6 Curvas ROC

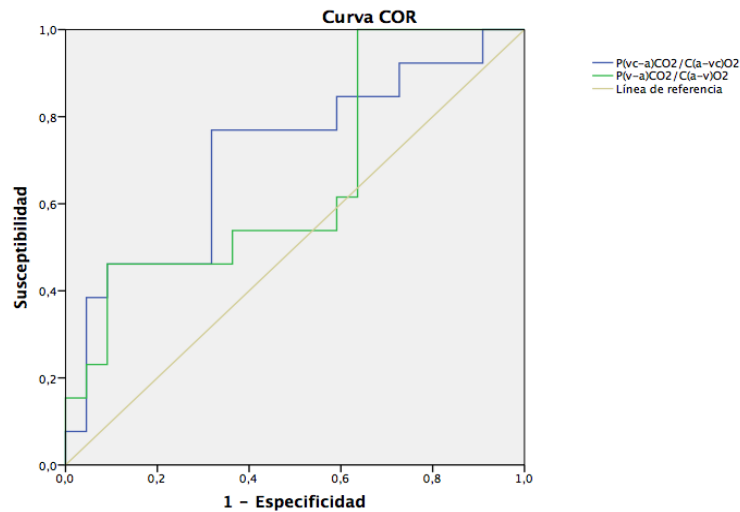
Se realizaron curvas ROC entre las relaciones $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ para poder discriminar el mejor punto de corte entre respuesta positiva y negativa del IVO_2 tanto mixto (Fig. 1) como central (Fig. 2) en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos, de las cuales solamente la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ fue capaz de predecir un aumento del IVO_2 central en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos. Un valor de 1.95 de la relación $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ es capaz de predecir un aumento del IVO_2 central en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos con una sensibilidad de 0.77 % y una especificidad de 68% (área bajo la curva de 0.71 con p 0.041).

Figura 1.



Curvas ROC entre la relación entre los valores de $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ con el aumento en el IVO_2 mixto en pacientes respondedores a volumen. Ambas sin significancia estadística.

Figura 2.



Curvas ROC entre la relación entre los valores de $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ y $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ con el aumento en el IVO_2 central en pacientes respondedores a volumen. Solamente la curva de la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ con significancia estadística.

11. Discusión

11.1 Cambios en las variables posterior al reto de líquidos y comparación respuesta positiva versus negativa.

Existen reportadas en literatura diferentes formas de cómo se ha definido la respuesta positiva a un reto de líquidos (>10% del GC, >15% del GC, >10% del IC, >15% del IC, >10% del IVL, >12% del IVL, >15% del IVL)⁶, en general se considera que la respuesta se debe valorar con el cambio en el IVL (índice cardiaco= índice de volumen latido x frecuencia), ya que es la variable que se modificara (y por consiguiente aumentara el índice cardiaco) al aumentar el volumen telediastólico de acuerdo al mecanismo de Frank-Starling y no así la frecuencia cardiaca, lo cual explica porque la respuesta por IVL en nuestros resultados es mayor que por IC (ya que ajusta el componente de la FC sobre el IC)^{4,6,28}. Sin embargo algunos autores consideran que se debe valorar la respuesta mediante el cambio en el IC, ya que es una variable medida directamente y no calculada

(como el IVL)². Decidimos evaluar y reportar los resultados por ambos tipos de respuesta para poder comparar con lo publicado en la literatura médica.

Por otra parte, es muy importante considerar que la variación en la medición del gasto cardiaco a través del tiempo se puede deber a la variabilidad biológica intrasujeto ó un cambio real debido a mejoría/deterioro de la condición del paciente²⁷. De acuerdo al método de Bland-Altman, la precisión del cambio en una medición se expresa como la diferencia mínima significativa en valor absoluto o como el cambio mínimo significativo en porcentaje, que indican el cambio mínimo en el valor que refleja un cambio real²⁸, para el gasto cardiaco el cambio mínimo significativo es de 28.3%, es decir, el gasto cardiaco medido debe cambiar $\geq 28.3\%$ para considerarse real en la condición del paciente, sin embargo tradicionalmente (de manera incorrecta) se ha considerado $\geq 10-15\%$ para detectar un cambio real del gasto cardiaco posterior a un reto de líquidos²⁷.

Glassford N et al²⁸, reportó en una revisión sistemática del cambio de variables hemodinámicas posterior a un reto de líquidos en choque séptico, una delta de índice cardiaco de 800 ml/min/m²SC; la delta de PAM de 7 mmHg y la delta de FC de -2 latidos por minuto, valores consistentes con nuestros resultados.

En lo pacientes con respuesta negativa resalta el hecho del que el lactato y la PvcCO₂-PaCO₂ tienden a aumentar lo cual podría sugerir que en los pacientes con respuesta negativa estas variables indiquen independientemente del cambio del gasto, ausencia de respuesta, ya que su aumento indicaría disminución en el consumo de oxígeno y disminución del flujo sistémico para eliminar el CO.

La comparación entre respuesta positiva y negativa de las variables demuestra que la mayoría de estas cambian en el mismo sentido, aunque en diferentes magnitudes, pero sin diferencias significativas. Cabe mencionar en particular los cambios en la FC y la PAM, cuyos cambios han sido consideradas erróneamente en artículos de revisión^{30,31} como indicadores de respuesta positiva y como lo muestran nuestros resultados, ya que el hecho de que la FC disminuya o la PAM aumente posterior a un reto de líquidos, no indican el tipo de respuesta, ya que la dirección del cambio de la variable es el mismo para ambos tipos de respuesta.

11.2 Predicción del aumento del IVO₂ en pacientes con respuesta positiva al reto de líquidos

11.2.1 Predicción de la mejoría de la perfusión tisular mediante la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ en pacientes respondedores a volumen

Nuestros resultados muestran que la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ no es capaz de predecir un aumento en el IVO₂ mixto en pacientes con respuesta positiva posterior a un reto de líquidos.

Mekontso-Dessap et al⁴⁵, reportó en 89 pacientes críticamente enfermos (52% con diagnóstico de choque séptico) que la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ con un punto de corte de 1.4 (sensibilidad 79% y especificidad 84%) es capaz de predecir la presencia de hiperlactatemia (definida como un valor ≥ 2 mmol/L) con una área bajo la curva ROC de 0.85. De igual forma un valor menor a 1.4 de la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ estuvo asociado a una mayor supervivencia a un mes (38 \pm 10%) en comparación con los pacientes con un valor mayor a 1.4 (20 \pm 8%, $p < 0.01$). A diferencia de nuestro estudio, Mekontso-Dessap⁴⁵ no evaluó la capacidad de la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ de predecir la mejoría de la perfusión tisular después de la administración de líquidos y al igual que Mesquida et al⁴³, utilizó el lactato como marcador de perfusión tisular, lo que podría limitar la aplicabilidad de sus resultados.

Ospina-Tascón et al⁴⁴, reportó en 135 pacientes con choque séptico que la P(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ no tiene asociación con la mortalidad cuando se hace uso de análisis multivariado, de igual forma este autor realizó el cálculo de la C(v-a)CO₂ y encontró que este parámetro si presenta una fuerte asociación con la mortalidad a 30 días en los pacientes con choque séptico. A diferencia de nuestro estudio este autor utilizó un valor de C(v-a)CO₂/C(a-v)O₂ > 1 y un valor de lactato > 2 mmol/L como marcadores de metabolismo anaerobio, y encontró que el grupo de pacientes con estas dos características presentaron una mayor mortalidad en comparación de los pacientes en los cuales ambas variables se encontraban en valor normal. Sin embargo en dicho estudio las características basales de los pacientes fueron diferentes (mayor uso de vasopresores en el grupo de con ambos parámetros anormales) lo que obliga a interpretar

los resultados con cautela; por otra parte dicho estudio no evaluó la capacidad de la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ de predecir la mejoría de la perfusión tisular después de la administración de líquidos.

11.2.2 Predicción de la mejoría de la perfusión tisular mediante la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ en pacientes respondedores a volumen

Monnet et al²³, reportó en pacientes 51 con choque, que la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ con un punto de corte de 1.8 es capaz de predecir en pacientes con respuesta hemodinámica positiva al reto de líquidos (definida como un aumento del índice cardíaco $\geq 15\%$) un aumento en el $\text{IVO}_2 \geq 15\%$; a diferencia de nuestro estudio la causa del estado de choque fue sepsis en un 78% de los pacientes y el método para la medición del índice cardíaco fue termodilución transpulmonar. Nuestros resultados son consistentes con este estudio²³ en el sentido de la capacidad de predicción de la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ con un punto de corte muy similar, sin embargo el área bajo de la curva ROC es menor, lo que podría explicarse por el menor número de pacientes de nuestro estudio (35 vs 51).

Mesquida et al⁴³, reportó en 35 pacientes con choque séptico, que la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ con un punto de corte de 1.4 (sensibilidad 80% y especificidad 0.75%) es capaz de predecir una disminución del lactato posterior a 3 horas de manejo (área debajo de la curva ROC 0.82), usando un punto de corte de disminución de lactato de 10%. Nuestros resultados son consistentes con este estudio⁴³, en el sentido de la capacidad de la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ de predecir mejoría de la perfusión tisular, sin embargo en este estudio se utilizó el aumento del IVO_2 como marcador de mejoría de la perfusión tisular y no la disminución del lactato. Como ha sido descrito por Garcia-Alvarez⁴⁶ y otros autores la elevación de lactato en pacientes con choque séptico no siempre es secundaria a hipoxia tisular, por lo que los cambios en la concentración de lactato plasmático no pueden ser considerados como un marcador absoluto de la perfusión tisular.

Recientemente la $P(\text{vc-a})\text{CO}_2/\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$ ha sido empleada como marcador de metabolismo anaerobio, esto se basa en el supuesto que esta relación es un aproximado

del cociente respiratorio (VCO_2/VO_2)^{23,43}, es decir de la relación global entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 . Acorde a la ecuación de Fick el VO_2 es el producto del gasto cardiaco y la diferencia del contenido arteriovenoso de O_2 , de manera similar el VCO_2 es el producto del gasto cardiaco por la diferencia del contenido venoarterial de CO_2 . De acuerdo a este supuesto cualquier aumento en la producción de CO_2 desproporcionado al consumo de O_2 , es derivado de la presencia de hipoxia tisular y por consiguiente de metabolismo anaerobio. Este abordaje parece atractivo ya que las modificaciones en la relación $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ ocurren más rápido que los cambios en otros marcadores como el lactato lo que permitiría toma de decisiones de una manera más rápida y de una manera minimamente invasiva.

Lamentablemente el uso de esta relación se basa en diferentes supuestos de cuestionable validez, el primero de ellos es el asumir que la PCO_2 mantiene una relación cuasilinear con el contenido de CO_2 (CCO_2). Sin embargo la relación entre la PCO_2 y el CCO_2 se vuelve no linear cuando los valores de la saturación de O_2 , hemoglobina o diferencia venoarterial de pH se modifican. Jakob et al⁴⁸, demostraron en 22 pacientes posoperados de cirugía cardiaca que los cambios en la diferencia de presión parcial venoarterial de CO_2 pueden estar explicados por el efecto Haldane y no necesariamente por modificaciones en el flujo sanguíneo.

Es por esto que Ospina-Tascón et al⁴⁴ ha propuesto el uso de la diferencia venoarterial del CCO_2 ($C(v-a)CO_2$) mediante el uso de la fórmula propuesta por Douglas⁴⁹ para el cálculo del CCO_2 a partir de los valores gasométricos del pH y la saturación de O_2 así como la temperatura. Interesantemente este autor demostró que el uso de la $C(v-a)CO_2$ para el cálculo del VCO_2/VO_2 tuvo una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad a 28 días en pacientes con choque séptico y que al sustituir dicho valor por la $P(v-a)CO_2$ dejaba de existir esta asociación.

Otra limitante de la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ es el uso de valores obtenidos a partir de muestras venosas centrales y no de muestras venosas mixtas, lo que excluye los cambios en la oxigenación del territorio vascular esplácnico.

Por tal motivo, a pesar de que nuestros resultados son consistentes con los resultados obtenidos por otros investigadores, es necesario evaluar de manera más extensa cual es la metodología adecuada para el cálculo de los subrogados del VCO_2/VO_2 a partir de los valores gasométricos obtenidos en los pacientes con estado de choque.

11.3 Limitaciones del estudio

Como se muestra en los resultados, el 100% de los casos presentaron choque séptico por lo que los resultados y discusión solo son aplicables a este tipo de pacientes, sin poderse extrapolar a otros tipos de falla circulatoria ya que las alteraciones microcirculatorias presentes en los pacientes sépticos modifican la curva de aporte de oxígeno (DO_2) y VO_2 . Los datos obtenidos son de pacientes seleccionados ya que se requería que tuvieran colocado un catéter de arterial pulmonar, el cual en nuestra unidad se coloca en general a pacientes con choque séptico refractario a tratamiento inicial, por lo que los resultados no son generalizables para todos los pacientes con respuesta adecuada al manejo. Todos los pacientes tenían > 24 horas de ingreso a la UTI, por lo que los resultados no son extrapolables a pacientes en fases más tempranas del choque séptico.

Otra limitante es el hecho de que los valores de $P(vc-a)CO_2$, $P(v-a)CO_2$, $C(a-vc)O_2$ y $C(v-a)CO_2$ son variables globales y pueden no representar alteraciones locales o regionales de la perfusión tisular; de igual forma los valores de $P(vc-a)CO_2$ y $P(v-a)CO_2$ pueden encontrarse en rangos de normalidad en condiciones de hipoxia tisular asociada a gasto cardíaco normal o alto aún cuando la producción anaeróbica de CO_2 se encuentre aumentada y esto es debido a que el gasto cardíaco normal o alto es capaz de eliminar el CO_2 producido por las células hipóxicas.

11.4 Fortalezas del estudio

Es el primer estudio en México en que se ha evaluado el uso de la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ y la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ como marcador de hipoperfusión tisular. A la fecha existen reportados en la literatura cuatro estudios clínicos en los que se ha evaluado el uso de

estos valores gasométricos en pacientes con choque, solamente en uno de dichos estudios se evaluó la el comportamiento de la variable en relación a la respuesta hemodinámica al reto de líquidos²³; sin embargo el método para la medición del índice cardiaco fue termodilución transpulmonar el cual no es considerado el estándar de oro para la determinación del índice cardiaco.

Todas nuestras mediciones fueron realizadas en pacientes con choque séptico y confirman los hallazgos de otros investigadores, reforzando el concepto postulado hace más de 30 años por Giovannini et al⁴⁷ mediante el uso de calorimetría indirecta, de que en pacientes con choque séptico existe un aumento del cociente respiratorio asociado a un aumento del índice cardiaco.

Nuestros resultados apoyan el uso de la $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ como un marcador de hipoperfusión sistémica así como un predictor de mejoría de la perfusión sistémica.

12. Conclusiones

La $P(vc-a)CO_2/C(a-vc)O_2$ pero no la $P(v-a)CO_2/C(a-v)O_2$ con un punto de corte de 1.95 es capaz de predecir en pacientes un aumento en el IVO_2 central en pacientes que presentan una respuesta positiva a un reto de líquidos. Estos hallazgos abren la posibilidad de incluir a este valor como un parámetro a tomar en consideración en la reanimación de los pacientes con choque séptico.

13. Bibliografia

1. Antonelli M; et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference. Intensive Care Med 2007; 33:575–590.

2. Cecconi M; et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine Intensive Care Med 2014; 40:1795–1815.

3. Vincent JL; et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. Crit Care 2011; 15:229.

4. Marik P; et al. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. Ann Int Care 2011; 1:1-9.

5. Marik P; et al. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Seas. Chest 2008; 134:172-178.

6. Marik P; et al. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense. Crit Care Med 2013; 41:1774–1781.

7. Vincent JL. “Let’s Give Some Fluid and See What Happens” versus the “Mini-fluid Challenge”. Anesthesiology 2011; 115:455– 6.

8. Monnet X; et al. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. Critical Care 2013; 17:217.

9. Marik P; et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. Crit Care Med 2009; 37:2642–2647.

10. Benes J; et al. Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states. *J Clin Monit Comput* 2013.

11. Mahjoub Y; et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicenter point-prevalence study. *Br J of Anesthesia* 2014; 112: 681–5.

12. Monnet X; et al. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:951–956.

13. Monnet X; et al. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015.

14. Augusto J; et al. Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med* 2011; 37: 411–419.

15. Monnet X; et al. Arterial pressure allows monitoring by changes in cardiac output induced by volume expansion but no by norepinephrine. *Crit Care Med* 2011; 39:1394-1399.

16. Dufour D; et al. Changes in pulse pressure following fluid loading: a comparison between aortic root (non-invasive tonometry) and femoral artery (invasive recordings). *Intensive Care Med* 2011; 37:942–949.

17. Lakhal K; et al. Fluid challenge: tracking changes in cardiac output with blood pressure monitoring (invasive or non-invasive). *Intensive Care Med* 2013; 39:1953–1962.

18. Pierrakos C; et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2012; 38:422–428.

19. Bloos F. Venous oximetry. *Intensive Care Med* 2005;31:911–913.

20. Giraud R; et al. ScvO₂ As a Marker to Define Fluid Responsiveness. J Trauma. 2011;70: 802–807.

21. Lamia B; et al. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. Minerva Anestesiol 2006; 72;597-604.

22. Cuschieri J; et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. Intensive Care Med 2005; 31:818–822.

23. Monnet X; 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; 41:1412–1420.

24. Argimon JM; et al. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 2ª Ed. Madrid: Ediciones Harcourt 2000.

25. Daly LE; et al. Interpretation and Uses of Medical Statics. 5 Edition, 2000.Blackwell.

26. Marik P; et al. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. Br J of Anesthesia 2014; 112:620–2.

27. Cecconi M; et al. Bench-to-bedside review: The importance of the precision of the reference technique in method comparison studies – with specific reference to the measurement of cardiac output. Critical Care 2009, 13:201.

28. Mallat J; et al. Repeatability of Blood Gas Parameters, PCO₂ Gap, and PCO₂ Gap to Arterial-to-Venous Oxygen Content Difference in Critically Ill Adult Patients. Medicine 2015; 94:e415.

29. Glassford NJ; et al. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. Critical Care 2014, 18:696.

30. Cecconi M; et al. What's a fluid challenge?. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:290-295.
31. Vincent JL. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337.
32. Lamia B; et al. Clinical review: Interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Critical Care* 2005, 9:601-606.
33. Monnet X; et al. Measuring aortic diameter improves accuracy of esophageal Doppler in assessing fluid responsiveness. *Crit Care Med* 2007; 35:477–482.
34. Monge Garcia; et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2015; 41:1247–1255.
35. Mignini M; et al. Peripheral arterial blood pressure monitoring adequately tracks central arterial blood pressure in critically ill patients: an observational study. *Critical Care* 2006, 10:R43.
36. Jain A; et al. Relation between mixed venous saturation and cardiac index. *Chest* 1991; 99: 1403-1409.
37. Van Beest PA, et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Critical Care* 2008,12:R33.
38. Teboul JL; et al. SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology. *Critical Care* 2011, 15:1005.
39. Velissaris D; et al. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Critical Care* 2011; 15:R177.
40. Dres M; et al. Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO₂ venous-arterial difference. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:367–374.

41. Vallee F; et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34:2218–2225.

42. Van Beest P; et al. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:1034–1039.

43. Mesquida J; 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(1):126.

44. Ospina-Tascón G; et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015; 41(5):796-805.

45. Mekontso-Dessap A; et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):272–277.

46. Garcia-Alvarez M; et al. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.

47. Giovannini I; et al. Respiratory quotient and patterns of substrate utilization in human sepsis and trauma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1983;7(3):226–30.

48. Jakob S; et al. The Haldane effect--an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? *Br J Anaesth*. 1999;83(5):740–746.

49. Douglas AR; et al. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):473–7.

50. Dellinger P; et al. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*. 2013;41(2):580–637.