



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN DE
PULSO Y EL DELTA DE CO₂ COMO PREDICTOR DE
RESPUESTA A VOLUMEN EN PACIENTES CON SEPSIS”**

TESIS

Para obtener el diploma de:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dr. Humberto Enrique Salvador Ortega Matias

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Laura Romero Gutiérrez

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MEXICO, FEBRERO 2019



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.

TÍTULO: ASOCIACIÓN ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN DE PULSO Y EL DELTA DE CO2 COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A VOLUMEN EN PACIENTES CON SEPSIS.



DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE A DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DR. HUMBERTO GALLEGOS PÉREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. LAURA ROMERO GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Jueves, 12 de julio de 2018.**

DR. LAURA ROMERO GUTIÉRREZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACION ENTRE LA VARIABILIDAD DE LA PRESION DE PULSO Y EL DELTA DE CO2 COMO PREDICTOR COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A VOLUMEN EN PACIENTES CON SEPSIS

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3601-139

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN	6
INTRODUCCION	8
REVISION DE LA LITERATURA	10
DIFERENCIA VENO-ARTERIAL DE LA PRESIÓN PARCIAL DE CO ₂ (DELTA DE PCO ₂),	10
DELTA DE PCO ₂ Y MORTALIDAD	12
DELTA DE PCO ₂ Y VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR.....	13
DELTA DE PCO ₂ Y GASTO CARDÍACO O ÍNDICE CARDÍACO	15
DELTA DE PCO ₂ E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS	16
FISIOLOGIA APLICADA A LA CLINICA	16
PARÁMETROS DINÁMICOS DE PRECARGA.....	16
PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA	18
VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN DE PULSO	19
LIMITACIONES	22
JUSTIFICACIÓN	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	26
HIPÓTESIS.....	26
OBJETIVO GENERAL.....	27
MATERIAL Y MÉTODOS	27
DEFINICION DE VARIABLES.....	29
PROCEDIMIENTO.....	34
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	36
ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RESULTADOS	37
DISCUSION.....	42
CONCLUSIONES.	44
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el apoyo pleno e incondicional que me otorgan, viendo siempre por mi bienestar, viviendo día a día el significado de mi sacrificio y siempre estando a la par de mi esfuerzo, por estar en constante búsqueda de un ser completo en mente y alma en lo que a su enseñanza se basa.

RESUMEN

Antecedentes: La sepsis es un problema que afecta a millones de personas siendo fatales en uno de cada cuatro casos. La administración de líquidos constituye la terapia de primera línea en inestabilidad hemodinámica, aunque sólo un 50% de los pacientes responden. La sobrecarga hídrica puede ocasionar incremento en la mortalidad. Al realizar maniobras que predicen la respuesta a volumen el tratamiento será dirigido, reduciendo así los efectos deletéreos.

Objetivo: Determinar la asociación entre la Variabilidad de la Presión de Pulso (VPP) y la Diferencia arteriovenosa del la PCO₂ en pacientes con sepsis.

Metodología: Estudio transversal comparativo, en población de la Unidad de Cuidados Intensivos adultos, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Cd Mx. Incluyendo 20 pacientes con diagnóstico de sepsis bajo ventilación mecánica invasiva. Se excluyeron pacientes con arritmias, volúmenes tidal < 8 ml/kg de peso predicho. El tamaño de la muestra (n= 2.26) se calculó para dos poblaciones con fórmula de porcentaje, sin embargo se incremento a n=20 para mejorar la significancia estadística. Se analizaron variables sociodemográficas, pronósticas de mortalidad al ingreso en la Unidad y variables hemodinámicas. Para el análisis se utilizaron promedios, porcentajes, intervalos de confianza, prueba de chi cuadrada y prueba de correlación de Pearson y de spearman.

Resultados: El 75% de la población obtuvo una VPP menor al 13% y un 25% de la muestra una VPP mayor o igual al 13%. 12 pacientes (60%) presentaron un delta de CO₂ menor a 6 mmHg y 8 pacientes (40%) presentaron un delta de CO₂ mayor o igual a 6 mmHg. Teniendo una relación positiva del 75% (15 pacientes) entre la VPP y el delta de CO₂, por lo que un delta de CO₂ menor a 6 mmHg se relaciono con 11 pacientes con una VPP menor al 13% y 4 pacientes con delta de CO₂ mayor o igual a 6 mmHg se relacionaron con una VPP mayor o igual al 13%.

Conclusión: Dado los resultados obtenidos en este estudio y comparados con la literatura encontrada, Sabemos que la medición de delta CO₂ es una herramienta útil de pronóstico y mortalidad. Por lo que su utilización permitirá hacer énfasis en las metas en los pacientes con choque séptico.

1. Datos del alumno (Autor)	1. Datos del alumno
Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Ortega Matías Humberto Enrique Salvador Tel.56276900 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Crítica 517233351
2. Datos del asesor	2. Datos del asesor (es)
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s)	Romero Gutiérrez Laura
3. Datos de la tesis	3. Datos de la Tesis
Título: No. de páginas Año: NUMERO REGISTRO	“Asociación entre la variabilidad de la presión de pulso y el delta de CO2 como predictor de respuesta a volumen en pacientes con sepsis” 48 p. 2018 R-2018-3901-139

INTRODUCCION

La sepsis es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección ⁽¹⁻³⁾. La sepsis y el choque séptico son problemas médicos muy importantes que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo, y que son fatales en uno de cada cuatro ⁽⁴⁻⁶⁾.

La rehidratación precoz eficaz es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el choque séptico. La hipoperfusión inducida por la sepsis puede manifestarse por una disfunción orgánica aguda y/o \pm presión arterial disminuida y lactato sérico aumentado. Dentro de las recomendaciones en guías de actuación se han indicado una reanimación protocolizada y cuantitativa, que también se conoce como tratamiento temprano guiado por objetivos, el cual se basó en el protocolo publicado por Rivers ⁽⁷⁾. Esta recomendación describía el uso de una serie de "objetivos" que incluían la presión venosa central (PVC) y la saturación de oxígeno venoso central (ScvO₂). Este método ahora se ha puesto en duda ya que no ha podido demostrar una reducción en la mortalidad en tres estudios clínicos aleatorizados, multicéntricos, amplios posteriores ⁽⁸⁻¹⁰⁾. No se ha asociado ningún daño a las estrategias internacionales; por lo tanto, el uso de los objetivos previos sigue siendo seguro y todavía puede considerarse.

La rehidratación inicial comience con 30 ml/kg de cristaloides dentro de las primeras 3 horas. Este volumen fijo de líquidos permite que los médicos inicien la rehidratación mientras obtienen información más específica sobre el paciente y mientras esperan una medición más precisa del estado hemodinámico. Si bien hay poca literatura que incluya datos controlados para respaldar este volumen de líquidos, estudios internacionales llevados a cabo recientemente han descrito esto como una práctica habitual en las etapas iniciales de la reanimación, y la evidencia observacional respalda la práctica ^(11, 12). En los ensayos PROCESS y ARISE el volumen promedio de líquidos administrados antes de la aleatorización fue de aproximadamente 30 ml/kg y de aproximadamente 2 litros en el ensayo PROMISE ^(13, 15). Muchos pacientes requerirán mayor cantidad de líquidos y, para este grupo, aconsejamos que se administren más líquidos según las mediciones

hemodinámicas funcionales. Uno de los principios más importantes que se deben comprender para el tratamiento de estos pacientes complejos es la necesidad de una medición inicial detallada y de una reevaluación constante de la respuesta al tratamiento. Esta evaluación debería comenzar con una exploración clínica completa y la valoración de las variables fisiológicas disponibles que puedan describir el estado clínico del paciente (frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno arterial, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis y otras variables según estén disponibles).

Ya no se puede seguir justificando el uso de la PVC como guía para la rehidratación ⁽¹⁶⁾ debido a la capacidad limitada de predecir la respuesta a la sobrecarga de líquidos cuando la PVC está dentro de un rango relativamente normal (8–12 mm Hg) ⁽¹⁷⁾. Lo mismo se aplica a otras mediciones estáticas de las presiones o volúmenes cardíacos izquierdos o derechos. Se han propuesto medidas dinámicas para evaluar si un paciente requiere más líquidos con el fin de mejorar el tratamiento con líquidos y estas han demostrado mejor precisión diagnóstica para predecir los pacientes que posiblemente respondan a una sobrecarga de líquidos al aumentar el volumen sistólico. Estas técnicas incluyen la elevación pasiva de las piernas, mediciones de sobrecarga de líquidos respecto del volumen sistólico, o las variaciones en la presión sistólica, la presión diferencial o el volumen sistólico a los cambios en la presión intratorácica inducida por la ventilación mecánica ⁽¹⁸⁾. En una revisión de cinco estudios sobre el uso de la variación en la presión diferencial para predecir la respuesta a la sobrecarga de líquidos en pacientes con sepsis o choque séptico que demostró una sensibilidad de 0.72 (CI del 95 %, 0.61–0.81) y una especificidad de 0.91 (CI del 95 %, 0.83–0.95) ⁽¹⁸⁾. La disponibilidad de los dispositivos y la aplicabilidad de los parámetros a todas las situaciones puede afectar el uso habitual de índices dinámicos ^(16, 19).

Como parte de la monitorización hemodinámica se sugiere que se coloque un catéter arterial a todos los pacientes que requieran vasopresor tan pronto como sea posible si los recursos estuvieran disponibles. En los estados de choque, una

estimación de la presión arterial por medio de un manguito de un esfigmomanómetro, puede ser inexacta. El uso de una cánula arterial ofrece una medición más precisa y reproducible de la presión arterial ^(20, 21) y también permite el análisis latido a latido para que las decisiones respecto del tratamiento puedan basarse en información sobre la presión arterial inmediata y reproducible ⁽²²⁾. Las tasas de complicación pueden ser más bajas si se utiliza una técnica guiada por ecografía ⁽²⁴⁾.

REVISION DE LA LITERATURA

DIFERENCIA VENO-ARTERIAL DE LA PRESIÓN PARCIAL DE CO₂ (DELTA DE PCO₂),

La medición de algunas variables fisiológicas que evalúan el estado de perfusión tisular ha sido propuesta como parte del manejo inicial en la sepsis y choque séptico, donde se promueve la «normalización» de la SvcO₂, la presión venosa central y la presión arterial media con el objetivo de mejorar la perfusión tisular ⁽⁷⁾. Como ya se menciona tomando en consideración sus limitantes y poca evidencia. Otro grupo de investigaciones, principalmente las de Jones et al., reforzaron la idea de que el lactato puede ser utilizado también dentro de estos protocolos ^(26, 27).

El lactato sérico no es una medición directa de la perfusión tisular ⁽²⁸⁾. Los aumentos en los niveles de lactato sérico pueden representar hipoxia tisular, glucólisis aeróbica acelerada provocada por la estimulación excesiva de los receptores β -adrenérgicos u otras causas (p. ej., fallo hepático). Independientemente del origen, el aumento de los niveles de lactato se asocia a peores desenlaces clínicos ⁽²⁹⁾. Dado que el lactato es una prueba de laboratorio habitual con técnicas prescritas para su medición, puede servir como un sustituto más objetivo para la perfusión tisular en comparación con la exploración física o la diuresis. Cinco ensayos clínicos aleatorizados (647 pacientes) han evaluado la

reanimación guiada por lactato de pacientes con choque septicémico ^(30–34). Se ha observado una importante reducción en la mortalidad en la reanimación guiada por lactato en comparación con la reanimación sin monitoreo de lactato (riesgo relativo [RR] 0.67; CI del 95 %, 0.53–0.84; baja calidad). No hubo evidencia de diferencias en la duración de la estancia en la ICU (media de diferencia –1.51 días; CI del 95 %, –3.65 a 0.62; baja calidad). Otros dos meta análisis de los 647 pacientes que participaron en estos ensayos demostraron evidencias moderadas de una reducción en la mortalidad cuando se utilizó una estrategia precoz de depuración de lactato, en comparación con la atención habitual (no especificada) o con la estrategia de normalización de ScvO₂ ^(35, 36).

Es por esto por lo que se hace necesaria la búsqueda de otros parámetros que evalúen la perfusión tisular para guiar la terapia. Uno de ellos es la diferencia veno-arterial de la presión de CO₂ (delta de pCO₂), la cual es un punto subrogado de la diferencia de contenido veno-arterial de CO₂. En condiciones fisiológicas, el contenido de CO₂ venoso es mayor que el arterial, producto de la producción de CO₂ a nivel periférico acoplada al consumo de oxígeno y el metabolismo en general. En rangos de normalidad, el contenido presenta una relación lineal con las presiones, por lo cual se ha propuesto la medición de tales presiones. En teoría, los estados de bajo flujo y las fuentes no anaerobias de producción del CO₂ pueden incrementar el contenido venoso y así ampliar la diferencia normal ^(37, 38).

Los estudios en la literatura muestran, en general, que los valores altos de delta del pCO₂ se relacionaron con unos peores resultados clínicos, incluyendo deterioro de parámetros hemodinámicos de perfusión tisular y una mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a 28 días. El punto de corte de 6 mmHg para categorizar los 2 grupos (normal y alto) fue bastante consistente a través de todos los estudios y, en general, hacían referencia al estudio de Bakker et al. ⁽³⁹⁾ para tomar este parámetro.

DELTA DE PCO2 Y MORTALIDAD

Tres artículos evaluaron la mortalidad intrahospitalaria relacionada con delta de pCO₂ ^(39, 40, 41), la mortalidad a 28 días ^(42, 43-45, 46). Cinco estudios compararon la mortalidad entre grupos de pacientes con delta de pCO₂ alto y normal al ingreso; en ellos se evidencia un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con delta de pCO₂ alto, sin embargo, las diferencias en los porcentajes fueron variables y en 2 estudios no alcanzaron significación estadística (Tabla 1).

Tabla 1. Porcentaje de mortalidad según el grupo de delta de pCO₂

Estudio	Momento del análisis	Porcentaje de mortalidad		p
		ΔpCO ₂ alto	ΔpCO ₂ normal	
Vallée et al. ²³	T0	54	34	0,16
Van Beest et al. ²⁵	T0	29	21	0,53
Du et al. ²⁷	T0	53,6	23,3	< 0,001
Zhao et al. ²⁸	T0	60	63	> 0,05
Mallat et al. ³⁰	T0	59	50	0,42
	T6	75	42	0,003

T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; ΔpCO₂: diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

En 6 estudios se realizaron otros análisis relacionados con la mortalidad. Troskot et al. ⁽⁴⁰⁾ mostraron que el delta de pCO₂ es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes no ventilados, mientras que Bakker et al. ⁽³⁹⁾ demostraron que en no supervivientes el delta de pCO₂ fue mayor que en los supervivientes ($5,9 \pm 3,4$ vs. $4,4 \pm 2,3$, respectivamente; $p < 0,05$), aunque el resultado estuvo influido por un mayor compromiso pulmonar en el primer grupo y anota en su conclusión que su valor pronóstico fue modesto ⁽⁴⁰⁾. Van Beest et al. ⁽⁴¹⁾ mostraron que un delta de pCO₂ > 6 mmHg a las 4 h de ingreso tuvo una OR de 5,3 (IC 95% 0,9-30,7; $p = 0,08$) para mortalidad intrahospitalaria, mientras que en el estudio de Ospina-Tascon et al. ⁽⁴³⁾, los pacientes con delta de pCO₂ persistentemente alto durante las primeras 6 h tuvieron una menor sobrevida a 28 días comparados con quienes normalizaron

esta variable (log-rank, Mantel-Cox: 19,21, $p < 0,001$). En el estudio de Du et al. ⁽⁴⁴⁾ se pudo evidenciar que entre los pacientes que lograron en la reanimación

inicial metas terapéuticas de SvO₂, quienes presentaron delta de pCO₂ alto tuvieron una mayor mortalidad con relación a los que normalizaron esta variable. Este resultado también fue evidenciado en los estudios de Ospina-Tascon et al. ⁽⁴³⁾ y de Mallat et al. ⁽⁴⁶⁾, aunque en este último no fue estadísticamente significativo (tabla 2).

Tabla 2. Relación entre mortalidad y delta de pCO₂

Estudio	Momento del análisis	Análisis estadístico	p
Troskot et al. ²⁴	T0	HR 4,33 (IC 95% 1,33-14,11) (sin VM) HR 1,25 (IC 95% 0,84-1,86) (con VM)	0,0150,27
Van Beest et al. ²⁵	T0 T4	OR 1,6 (0,5-5,5) OR 5,3 (0,9-30,7)	0,53 0,08 ^b
Ospina-Tascon et al. ^{26 c}	T0 T6 T12	RR 1,77 (0,97-3,22) RR 2,23 (1,20-4,13) RR 2,41 (1,42-4,1)	0,06 0,01 0,001
Du et al. ²⁷	T6	Porcentajes de mortalidad por grupos: G1 SvcO ₂ < 70% y ΔpCO ₂ ≥ 6: 50% G2 SvcO ₂ > 70% y ΔpCO ₂ ≥ 6: 56,1% G3 SvcO ₂ < 70% y ΔpCO ₂ < 6: 50% G4 SvcO ₂ > 70% y ΔpCO ₂ < 6: 16,1%	< 0,001
Mallat et al. ³⁰	T6	Porcentajes de mortalidad por grupos: SvcO ₂ > 70% y ΔpCO ₂ > 6: 57% SvcO ₂ > 70% y ΔpCO ₂ ≤ 6: 37%	0,22

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T4: 4 h después del T0; T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; VM: ventilación mecánica; ΔpCO₂: diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

^a Los valores de delta de pCO₂ están dados en mmHg.

^b Análisis en el grupo con delta pCO₂ > 6 mmHg al T0.

^c Pacientes con SvO₂ ≥ 65%.

DELTA DE PCO₂ Y VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR

Nueve estudios evaluaron el delta de pCO₂ con relación a otras variables de perfusión tisular ^(39, 42, 41, 43, 44, 46, 46, 47). Vallée et al. ⁽⁴²⁾, Van Beest et al. ⁽⁴¹⁾, Mallat et al. ⁽⁴⁶⁾ y Zhao et al. ⁽⁴⁵⁾ encontraron niveles de lactato sérico mayores y SvcO₂ más bajas cuando los pacientes tuvieron delta de pCO₂ > 6 mmHg, comparados con los de delta de pCO₂ < 6 mmHg, mientras que Bakker et al. ⁽³⁹⁾ no reportaron diferencias estadísticamente significativas para el lactato, pero evidenciaron una saturación venosa mixta de oxígeno más baja en el grupo de delta de pCO₂ alto (tabla 3). En el estudio de Ospina-Tascon et al. se clasificaron los pacientes según

el valor del delta de pCO₂ de ingreso y de 6 h. El grupo de delta de pCO₂ persistentemente elevado (alto a las 0 y 6 h) tuvo un mayor nivel de lactato comparado con el grupo que normalizó este delta (alto a las 0 horas y normal a las 6 h) (tabla 3).

Tres estudios ^(42, 44, 46) encontraron que el porcentaje de disminución del lactato fue mayor cuando los pacientes tuvieron delta de pCO₂ < 6 mmHg. Vallée et al. ⁽⁴²⁾ mostraron una disminución de lactato entre 0 y 12 h de -38 ± 39 vs. $-17 \pm 33\%$ ($p = 0,04$), respectivamente, mientras que en el de Mallat et al. ⁽⁴⁶⁾, la disminución de lactato entre 0 y 6 h fue de $33,3 \pm 28,9$ vs. $7,8 \pm 41,2$ ($p = 0,016$). Por su parte, Du et al. ⁽⁴⁴⁾ realizaron un estudio en el que clasificaron los pacientes según la meta de SvcO₂ y el delta de pCO₂ a las 6 h. En el grupo de pacientes que lograron meta de SvcO₂, la depuración de lactato fue mayor entre el subgrupo con delta de pCO₂ normal comparado con el de delta de pCO₂ alto, $0,21 \pm 0,31$ vs. $0,01 \pm 0,61$ ($p = 0,023$) respectivamente, mientras que en el grupo que no lograron metas de SvcO₂ no se observaron estas diferencias ($-0,04 \pm 0,43$ vs. $-0,09 \pm 0,59$, respectivamente) ⁽⁴⁴⁾.

Un estudio analizó la perfusión microvascular evaluada por videomicroscopia y el delta de pCO₂. En este se mostró que un mayor delta de pCO₂ se relacionó con una menor proporción de vasos pequeños perfundidos, menor densidad capilar funcional y mayor índice de heterogeneidad (tabla 3).

Tabla 3. Variables de perfusión tisular y delta de pCO2

Estudio	Momento del análisis	Variable	ΔpCO_2 normal	ΔpCO_2 alto	p
Bakker et al. ²²	T0	Lactato	5,6 ± 3,9	6,2 ± 5	> 0,05
		SvmO ₂	66% ± 10	50% ± 14	< 0,01
Vallée et al. ²³	T0	Lactato	5,6 ± 3,6	7,5 ± 3,7	0,007
		SvcO ₂	78% ± 5	75% ± 5	0,007
Van Beest et al. ²⁵	T0	Lactato	2,8 ± 3,1	3,9 ± 2,9	< 0,001
		SvcO ₂	74,5% ± 9,3	71,1% ± 7,1	< 0,001
Ospina-Tascon et al. ²⁶ ^a	T6	Lactato	G1: 1,3 (0,9-2,3) G2: 2 (1-3,5)	G3: 3,3 (2,1-6,8) G4: 2,9 (1,1-7,1)	< 0,05
Zhao et al. ²⁸	T0	Lactato	3,4 ± 2,1	5,7 ± 4,5	< 0,05
		SvcO ₂	74% ± 9	67% ± 8	< 0,05
	T24	Lactato	2,5 ± 1,6	3,6 ± 1,5	
		SvcO ₂	77% ± 9	73% ± 6	
Zhang et al. ²⁹	T0	Lactato	3,12 ± 0,88	4,57 ± 1,61	< 0,01
	T12	Lactato	2,66 ± 0,78	4,31 ± 1,43	< ,01
	T24	Lactato	1,74 ± 0,67	3,89 ± 1,4	< 0,01
Mallat et al. ³⁰	T0	Lactato	3,2 (1,6-5,9)	3,6 (2,2-8,5)	0,26
		SvcO ₂	73% (65-80)	61% (53-63)	< 0,0001
	T6	Lactato	2,0 (1,2-3,5)	3,6 (2,1-8,4)	0,002
		SvcO ₂	73% (70-76)	63% (51-71)	< 0,0001
Ospina-Tascón et al. ³²	T0	PVP	83,9	56,8	< 0,05
		DCF	7,8	4,9	< 0,05
		IH	0,24	0,46	< 0,05
	T6	PVP	85,5	61,7	< 0,05
		DCF	8,2	5,4	< 0,05
		IH	0,15	0,52	< 0,05 ^b

DCF: densidad capilar funcional; IH: índice de heterogeneidad; PVP: porcentaje de vasos pequeños perfundidos; SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno; SvmO₂: saturación venosa mixta de oxígeno; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; T24: 24 h después del T0; ΔpCO_2 : diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

^a G1: ΔpCO_2 alto al T0 y normal al T6; G2: ΔpCO_2 normal al T0 y normal al T6; G3: ΔpCO_2 alto al T0 y alto al T6; G4: ΔpCO_2 normal al T0 y alto al T6.

^b Significación estadística solo entre el grupo de ΔpCO_2 normal y ΔpCO_2 6-9,9 mmHg.

DELTA DE PCO2 Y GASTO CARDÍACO O ÍNDICE CARDÍACO

Nueve artículos evaluaron la relación entre el delta de pCO2 y el GC o IC (45, 46, 48, 49). Cinco compararon los promedios del IC o GC en los grupos con delta de pCO2 alto o bajo. En todos encontraron que valores de delta de pCO2 > 6 mmHg se asociaron con un menor GC o IC (39, 42, 45, 46, 49). Adicionalmente, la correlación calculada entre el delta de pCO2 y el IC o GC fue discreta (tabla 4). En ningún caso el coeficiente de correlación fue mayor de 0,7.

Tabla 4. Índice cardiaco y/o gasto cardiaco y su correlación con delta de pCO₂

Estudio	Tiempo de análisis	Grupo de análisis		Estadístico de correlación
		ΔpCO_2 normal	ΔpCO_2 alto	
Mecher et al. ²¹	Basal	IC = 3,0 ± 0,2	2,3 ± 0,2	r = 0,42 (p < 0,01) ^b
Bakker et al. ²²	T0	IC = 3,8 ± 2,0	2,9 ± 1,3 (p < 0,01)	
Vallée et al. ²³	T0	IC = 4,3 ± 1,6	2,7 ± 0,8 (p < 0,0001)	r = 0,57 (p < 0,0001)
	T6			r = 0,58 (p < 0,0001)
	T12			r = 0,58 (p < 0,0001)
Troskot et al. ²⁴	T0			r = -0,21 (p = 0,162)
Van Beest et al. ²⁵	T0	IC = 4,1 ± 1	3,3 ± 1 (p = 0,01)	R ² = 0,07 (p < 0,001)
Ospina-Tascon et al. ²⁶	T0			r = 0,16 (p < 0,01)
Zhao et al. ²⁸	T0	IC = 4,5 ± 2,1	3,1 ± 1,5 (p < 0,05)	
	T24	IC = 4,4 ± 1,3	3,2 ± 0,8 (p < 0,05)	
Zhang et al. ²⁹	T0	GC = 7,19 ± 1,34	5,23 ± 0,84 (p < 0,001)	r = -0,50 (p < 0,0001)
	T12	GC = 7,32 ± 1	5,43 ± 0,78 (p < 0,001)	r = -0,62 (p < 0,0001)
	T24	GC = 7,37 ± 0,79	5,72 ± 0,64 (p < 0,001)	r = -0,46 (p < 0,0001)
Mallat et al. ³⁰	T0	IC = 3,9 (3,3-4,7)	2,9 (2,3-3,1), p = 0,0001	r = -0,69 (p < 0,0001)
	T6	IC = 4,2 (3,2-5,0)	3,3 (2,5-4,2), p = 0,004	r = -0,54 (p < 0,0001)

GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; r: coeficiente de correlación; R²: coeficiente de determinación; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; T24: 24 h después del T0; ΔpCO_2 : diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

^a El gasto cardiaco se expresa en L/min y el índice cardiaco, en L/min/m².

^b Cambio del índice cardiaco vs. cambio del ΔpCO_2 poscarga de líquidos.

DELTA DE PCO₂ E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

Mallat et al. ⁽⁵⁰⁾ encontraron una disminución estadísticamente significativa del delta de pCO₂ cuando se administró dobutamina en una dosis creciente entre 5 y 15 mcg/kg/min, mientras que Mecher et al. ⁽⁴⁸⁾ evaluaron la respuesta del delta de pCO₂ ante un reto de líquidos, encontrando mejoría en esta variable luego de la administración de coloides.

FISIOLOGIA APLICADA A LA CLINICA

PARÁMETROS DINÁMICOS DE PRECARGA

La expansión de volumen constituye la terapia de primera línea en las situaciones de inestabilidad hemodinámica, aunque sólo un 50% de los pacientes responden al aporte de fluidos incrementando el volumen sistólico. Además, la expansión de la volemia puede ocasionar efectos deletéreos pulmonares secundarios al

aumento de agua extravascular, por lo que se enfatiza la importancia de la utilización de parámetros fiables que identifiquen a los pacientes respondedores al aporte de volumen.

Los parámetros hemodinámicos propuestos para decidir la administración de volumen deberían identificar a los pacientes que se beneficiarán del aporte de volumen incrementando su volumen sistólico (VS) (paciente respondedor) y, al mismo tiempo, deberían evitar un tratamiento inútil (paciente no respondedor) y potencialmente perjudicial.

Además de los parámetros estáticos clásicos, en los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías y nuevos parámetros de carácter dinámico que se han descrito como mejores predictores de respuesta a volumen.

Según la ley de Frank-Starling, existe una relación positiva entre la precarga y el volumen sistólico, de tal modo que, cuanto mayor es la precarga ventricular (y, por lo tanto, el grado de estiramiento de sus fibras miocárdicas), mayor es el volumen sistólico. Sin embargo, esta relación, como en la mayoría de los fenómenos fisiológicos de nuestro organismo, no es lineal, sino curvilínea. Por lo que, una vez alcanzado un valor concreto de precarga, incrementos posteriores no tienen traducción significativa en el volumen sistólico.

La representación gráfica de este comportamiento se denomina curva de Frank-Starling o curva de función ventricular (fig 1), en la que se pueden delimitar dos zonas: una pendiente, donde cambios mínimos de la precarga originan un marcado incremento del volumen sistólico (zona de precarga-dependencia), y otra plana, donde el volumen de eyección apenas varía con las modificaciones de la precarga (zona de precarga-

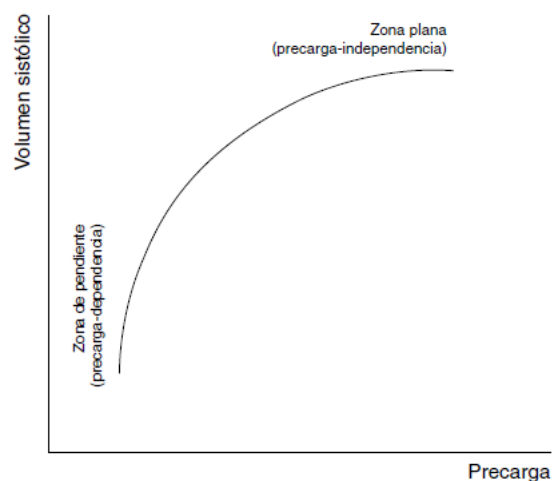


Figura 1 Curva de función ventricular o de Frank-Starling.

eyección apenas varía con las modificaciones de la precarga (zona de precarga-

independencia). Este comportamiento determina que, para que se produzca un aumento del volumen sistólico izquierdo, ambos ventrículos deben operar en la parte pendiente o zona de precarga-dependencia de la curva de Frank-Starling. En caso contrario, cualquier medida terapéutica dirigida a incrementar la precarga (como la administración de fluidos) ocasionará tan sólo un aumento de las presiones intracardiacas sin beneficio hemodinámico alguno.

Por lo tanto, la relación entre los cambios de precarga y volumen sistólico va a depender de la morfología y el grado de pendiente de la curva de Frank-Starling, estando determinada por la capacidad contráctil del corazón y la poscarga ventricular. Por lo que, para un mismo incremento de precarga, se producirá un aumento variable del volumen sistólico dependiendo de la morfología y la zona en la que funcionan ambos ventrículos en la curva de Frank-Starling.

Por último, es importante resaltar que en cada paciente puede existir una familia de curvas de función de ventricular, que va a depender de los cambios en la poscarga o la contractilidad cardiaca. Así, un enfermo en la parte plana de la curva de Frank-Starling y sin respuesta positiva a la administración de fluidos puede situarse en la parte pendiente, con respuesta ahora favorable, al mejorar su contractilidad con la administración de inotrópicos. Por lo tanto, la precarga-dependencia es la capacidad del corazón de modificar el volumen sistólico ante cambios de la precarga, y dependerá del valor basal de precarga y de la zona de la curva de Frank-Starling en la que operan ambos ventrículos. Para considerar, por lo tanto, a un paciente como precarga-dependiente no debemos conformarnos con estudiar tan sólo el valor absoluto de la precarga, sino que debemos establecer en qué zona de la curva de función ventricular opera.

PACIENTES CON VENTILACIÓN MECÁNICA

La instauración de la ventilación mecánica puede afectar profundamente al sistema cardiovascular. Su efecto dependerá, en gran medida, de la situación hemodinámica basal del paciente (volemia y función cardiaca) y de la magnitud

de los cambios en la presión intratorácica, interfiriendo, además, de forma compleja y, a veces, difícilmente predecible sobre los parámetros empleados habitualmente para la valoración de la precarga ⁽⁵¹⁾, haciendo más difícil su interpretación y su correcta aplicación en la toma de decisiones para la administración de fluidos. Por este motivo, además de los clásicos parámetros de precarga, recientemente se ha propuesto una evaluación basada en medidas funcionales que cuantifican de forma dinámica el rendimiento cardiovascular, y no en variables fisiológicas estáticas. Ya sea aprovechando los cambios inducidos por la ventilación mecánica o alterando la precarga mediante maniobras posturales, estos parámetros han demostrado ser más eficaces a la hora de decidir qué pacientes se beneficiarán del aporte de volumen, o en los que, por el contrario, sería recomendable el uso de inotrópicos.

VARIABILIDAD DE LA PRESIÓN DE PULSO

A diferencia de las medidas estáticas, los parámetros dinámicos de precarga-dependencia proporcionan una valoración funcional del rendimiento cardíaco ante modificaciones transitorias de la precarga, esbozando una instantánea en movimiento del funcionamiento cardíaco. Los parámetros dinámicos, por lo tanto, no estiman la precarga ni proporcionan información acerca de la volemia, sino que cuantifican la respuesta cardíaca ante variaciones de la precarga, permitiendo determinar en qué zona de la curva de Frank-Starling operan ambos ventrículos. Sea cual sea el método empleado, los parámetros dinámicos de precarga-dependencia se caracterizan por ser la expresión transitoria en el gasto cardíaco o el volumen sistólico de un cambio, generalmente reversible y de escasa duración, de la precarga cardíaca. La magnitud de este cambio permite, además, una cuantificación del grado de precarga-dependencia; de tal manera que, cuanto mayor sea esta variación, mayor es el grado de precarga-dependencia y, por consiguiente, tanto mayor el incremento esperado con la administración de volumen.

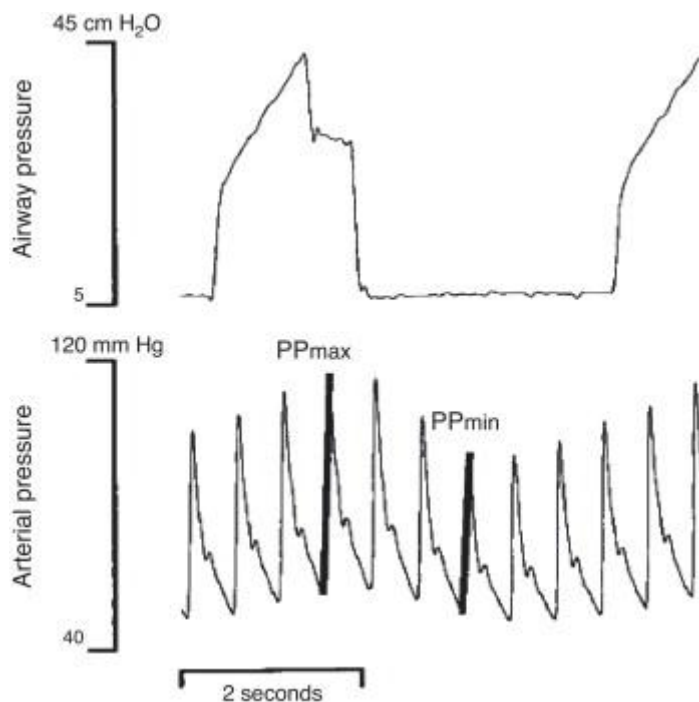
La ventilación mecánica con presión positiva intermitente induce cambios cíclicos en el volumen sistólico del ventrículo izquierdo. Durante la inspiración, el incremento en la presión intra-torácica ocasionado por la insuflación mecánica disminuye la precarga del ventrículo derecho al dificultar el retorno venoso, originando una disminución en su volumen de eyección. Por otra parte, el volumen sanguíneo contenido en el circuito pulmonar es empujado hacia el ventrículo izquierdo incrementando su precarga y su volumen de eyección durante la fase inspiratoria. Posteriormente, tras completar el tiempo del tránsito pulmonar, la disminución del volumen sistólico del ventrículo derecho se traduce en un descenso en el llenado ventricular izquierdo y en una reducción de su volumen de eyección durante la fase espiratoria. Por lo tanto, la ventilación mecánica con presión positiva produce cambios cíclicos en el volumen sistólico del ventrículo izquierdo caracterizados por un incremento durante la fase inspiratoria y una disminución durante la fase espiratoria (fig. 2) ^(52, 53).

La magnitud de estas oscilaciones es proporcional al grado de precarga-dependencia del paciente, de tal modo que, cuanto mayor son estas variaciones, mayor es la susceptibilidad a los cambios de precarga y mayor el incremento esperado en el gasto cardiaco tras la administración de fluidos ⁽⁵⁴⁾. Por el contrario, si cualquiera de los ventrículos (o ambos) funcionan en la parte plana de la curva de Frank-Starling, las variaciones respiratorias del volumen sistólico izquierdo serían mínimas y, por lo tanto, no cabría esperar ningún incremento significativo del gasto cardiaco con el aporte de fluidos. Por este motivo, estas oscilaciones han sido empleadas para predecir la respuesta a la administración de volumen en pacientes en ventilación mecánica y cuya eficacia, superior a la de los parámetros estáticos de precarga-dependencia, ha sido confirmada repetidamente en diferentes escenarios y patologías ^(55, 56).

De igual modo, ya que la presión de pulso arterial (la diferencia entre presión sistólica y diastólica) está directamente relacionada con el volumen sistólico izquierdo, asumiendo que la distensibilidad arterial no varía a lo largo de un ciclo

respiratorio, los cambios en la presión de pulso arterial durante este espacio de tiempo deberían reflejar exclusivamente las variaciones del volumen sistólico. De tal modo que las diferencias observadas en la onda de presión de pulso arterial durante un ciclo respiratorio deberían poner de manifiesto las variaciones fisiológicas del volumen sistólico originadas por la ventilación mecánica, y la magnitud de estas variaciones, el grado de precarga-dependencia cardiaca. Tratándose además de una medida directa fácilmente obtenible, la variación de la presión de pulso arterial ($VPP = \frac{PP_{\text{máx}} - PP_{\text{mín}}}{PP_{\text{máx}} + PP_{\text{mín}}} \times 100$) podría suponer cierta ventaja técnica como índice de precarga-dependencia, habiendo demostrado su utilidad como predictor de la respuesta a la administración de fluidos en numerosos estudios ^(52, 56). Así, un valor de VPP \geq 13% permite discriminar con un alto grado de eficacia la respuesta a volumen en pacientes en ventilación mecánica.

Figura 2



LIMITACIONES

Antes de incorporar estos parámetros en nuestra toma de decisiones, es importante conocer cuáles son sus limitaciones más importantes:

1. Necesidad de ventilación mecánica controlada, sin que exista además actividad respiratoria espontánea por parte del paciente, ya que la presión originada durante la respiración espontánea se solaparía al efecto del respirador, dificultando su interpretación.
2. Las arritmias cardíacas o extrasístoles frecuentes interfieren en el análisis y cálculo de estas medidas y, por lo tanto, estos parámetros no deben emplearse en su presencia.
3. Puesto que es necesaria una modificación significativa en la presión intratorácica para alterar de modo efectivo la precarga cardíaca, se precisa que el paciente esté ventilado con volúmenes tidal > 8 ml/kg de peso ideal, de lo contrario, la sensibilidad de estos parámetros sería menor de lo esperado ^(57, 58).
4. En presencia de disfunción ventricular derecha, el incremento de la presión transpulmonar (presión alveolar - presión pleural) y el aumento consiguiente de la poscarga ventricular derecha durante la inspiración pueden originar una disminución del volumen de eyección derecho sin relación con la precarga-dependencia ⁽⁵⁹⁾. Puesto que en este caso el ventrículo derecho funcionaría en la zona plana de su curva de función ventricular, los cambios en el volumen sistólico se deberían no ya a los cambios en su precarga, sino a las variaciones cíclicas en la poscarga ventricular. Esto podría generar falsos positivos en los que la administración de volumen no originaría el efecto hemodinámico esperado ⁽⁶⁰⁾.
5. Finalmente, hay que recordar que aunque un paciente responda al aporte de volumen, no significa que requiera volumen. La necesidad de administración de fluidos será determinada por la presencia de signos de inestabilidad hemodinámica y disfunción orgánica.

JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una de las principales causas de hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI). Este síndrome heterogéneo es un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La sepsis y el choque septicémico son problemas médicos muy importantes que cada año afectan a millones de personas en todo el mundo, y que son fatales en uno de cada cuatro casos (y con frecuencia incluso en más), la cual está relacionada con la presencia de disfunción de órganos, proceso en el que diversos mecanismos de daño celular se han visto involucrados. La interacción de los mecanismos individuales no se encuentra muy bien entendida en la actualidad, sin embargo, es claro que existen anomalías microvasculares en la sepsis y que una disminución en el aporte y/o mala utilización del oxígeno disponible se encuentra como eje central de la disfunción de tales órganos. Es por esto por lo que es primordial la identificación temprana del daño tisular en el manejo de estos pacientes, la identificación precoz y el tratamiento adecuado en las primeras horas después de que aparece la sepsis mejoran los resultados y la sobrevida.

La hipoperfusión inducida por la sepsis puede manifestarse por una disfunción orgánica aguda y/o \pm presión arterial disminuida y lactato sérico aumentado. Dentro de las recomendaciones en guías de actuación se han indicado una reanimación protocolizada y cuantitativa (tratamiento temprano guiado por objetivos). Esta recomendación describía el uso de una serie de "objetivos" que incluían la presión venosa central (PVC) y la saturación de oxígeno venoso central (ScvO₂). Este método ahora se ha puesto en duda ya que no ha podido demostrar una reducción en la mortalidad.

La rehidratación precoz eficaz es crucial para la estabilización de la hipoperfusión tisular inducida por la sepsis o el choque septicémico. Aunque sólo un 50% de los pacientes responden al aporte de fluidos incrementando el volumen sistólico. Además, la expansión de la volemia puede ocasionar efectos deletéreos

pulmonares secundarios al aumento de agua extravascular, por lo que se enfatiza la importancia de la utilización de parámetros fiables que identifiquen a los pacientes respondedores al aporte de volumen. Los parámetros hemodinámicos propuestos para decidir la administración de volumen deberían identificar a los pacientes que se beneficiarán del aporte de volumen (paciente respondedor) y, al mismo tiempo, deberían evitar un tratamiento inútil (paciente no respondedor).

Con la finalidad de mejorar el desenlace de los pacientes con sepsis al identificar tempranamente la respuesta a la administración de líquidos, es decir mejorar la predicción de la respuesta a volumen sin uso de dispositivos complejos y/o limitados, por lo que podría influir en los efectos deletéreos de la sobrecarga hídrica como complicación, como lo sería el delta de CO₂ aplicado al paciente con sepsis en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La monitorización hemodinámica proporciona información esencial del funcionalismo cardiovascular que permite guiar la reposición de volumen y probablemente mejorar el pronóstico de los pacientes en situación de insuficiencia circulatoria aguda. Sin embargo, cada parámetro obtenido tiene que interpretarse teniendo en cuenta sus limitaciones como predictor de respuesta a volumen, así como la situación clínica del paciente

Actualmente el estado de perfusión global del paciente séptico se determina midiendo la saturación de oxígeno en sangre (saturación venosa central [SvcO₂], saturación venosa mixta [SvO₂]) y lactato sérico. Diversas guías han recomendado usar estos parámetros como marcador de perfusión tisular sin embargo existen limitaciones para su uso. La hiperlactatemia en el choque séptico no es siempre causada por hipoxia tisular (también causada por insuficiencia

hepática, respuesta adrenérgica, etc). Para una imagen más precisa, por lo tanto, ambos marcadores deben complementarse con otras determinaciones, algunos autores han sugerido usar además de los anteriores, mediciones de dióxido de carbono arterial y venoso como marcador hemodinámico, metabólico y pronóstico en choque séptico.

La evaluación de la microcirculación con métodos más novedosos y la evidencia de alteraciones de la microcirculación a pesar de la normalidad aparente en las variables macrodinámicas, incluyendo la SvO₂, ponen en evidencia la necesidad de buscar variables adicionales.

La diferencia veno-arterial de dióxido de carbono o delta de CO₂ (ΔpCO_2) consiste en la toma simultánea de sangre venosa de la vena cava superior y sangre arterial, ambas sometidas a estudio gasométrico y posteriormente calculando la diferencia de estos resultados. Es útil para la evaluación de una adecuada reanimación así como predictor precoz de mortalidad en pacientes con choque circulatorio cuando su valor es $> 6\text{mmHg}$. Un ΔpCO_2 amplio puede explicarse por aumento de la pCO₂ venosa secundaria a disminución del gasto cardiaco condicionando hipoperfusión tisular y aumento en la producción de CO₂ secundario a la amortiguación de iones hidrógeno por exceso de HCO₃.

Estudios realizados sobre delta CO₂ en pacientes con choque séptico se sabe que es un buen marcador de mortalidad, que guarda una asociación significativa con el bajo gasto cardiaco (índice cardiaco), una asociación con la disminución de la saturación venosa central e incremento de lactato (variables indirectas de hipoperfusión tisular).

Este conocimiento nos proporcionara una herramienta más para el manejo y pronóstico del paciente. Es importante establecer y contar con diferentes marcadores de mortalidad, mediante métodos confiables, sencillos y fáciles de aplicar e interpretar, con el fin de establecer un pronóstico de manera precoz y que

además su evaluación pueda ser constante ya que el choque séptico es una patología clínica dinámica. Por lo que consideramos necesario, evaluar la utilidad de medición de la Variabilidad de la Presión de Pulso y asociarlo con el Delta CO₂ como predictor de respuesta a la administración de volumen en pacientes con sepsis que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos, con el fin de mejorar el pronóstico y disminuir las complicaciones asociadas a la administración de líquidos en exceso por lo que surge:

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la asociación entre la Variabilidad de la Presión de Pulso y la Diferencia arterio-venosa del la PCO₂ en pacientes con sepsis?

HIPÓTESIS

Ha: Los pacientes con diagnóstico de sepsis con una Variabilidad de la Presión de Pulso del 13% o más se relaciona a una Diferencia Arterio-venosa de la PCO₂ igual o mayor a 6 mmHg prediciendo la respuesta positiva a la administración de volumen.

Ho: Si los pacientes con diagnóstico de sepsis con una Variabilidad de la Presión de Pulso del 13% o mas se relaciona a una Diferencia Arterio-venosa de la PCO₂ igual o menor a 6 mmHg prediciendo la respuesta positiva a la administración de volumen.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre la Variabilidad de la Presión de Pulso y la Diferencia Arterio-venosa del la PCO2 en pacientes con sepsis.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Diseño del estudio: cohorte Transversal prospectiva comparativa
- Universo de trabajo: Población atendida en la Unidad de Cuidados Intensivos de adultos con el diagnóstico de sepsis con los cumplimientos de los criterios de inclusión en el presente estudio.
- Lugar: Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Ciudad de México.
- Tiempo: 3 meses

Grupo: Pacientes con el diagnóstico de sepsis evaluados con variabilidad de la presión de pulso a través de una línea arterial y delta CO2.

➤ Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula de porcentaje para dos poblaciones, con nivel de confianza del 95%, poder de la prueba del 80% y la hipótesis de que en el grupo con una Variabilidad de la Presión de Pulso del 13% o más, positivo para respuesta a la administración de volumen, la prevalencia de la Diferencia Arterio-venosa de la PCO2 igual o mayor a 6 mmHg es del 80% y el grupo con una Variabilidad de la Presión de Pulso del 12% o menos, negativo para respuesta a la administración de volumen es del 5%.

$$n = (z \text{ alfa} + z \text{ beta})^2 \times (p1 \text{ q1} + p2 \text{ q2}) / (p1 - p2)^2$$

$$z \text{ alfa} = 1.64$$

$$z \text{ beta} = 0.84$$

$$p1 = 0.80$$

$$q1 = 0.20$$

$$p2 = 0.05$$

$$q2 = 0.95$$

$$n = (1.64 + 0.84)^2 \times (\{0.80\} \{0.20\} + \{0.05\} \{0.95\}) / (0.80 - 0.05)^2$$

$$n = (2.48)^2 \times (0.16 + 0.0475) / (0.75)^2$$

$$n = 6.1504 \times 0.2075 / 0.5625$$

$$n = 1.276208 / 0.5625$$

$$n = 2.26$$

Nota: Se aumentó el tamaño de la muestra para obtener mayor significancia estadística (n=20)

➤ Técnica muestral:

La técnica fue por cuota considerando como marco muestral el listado de pacientes que se encuentren en la Unidad de Cuidados Intensivos que cumplan con los criterios de selección.

➤ Criterios de selección

• Inclusión:

→ Pacientes de cualquier género de 16 años en adelante, con diagnóstico de sepsis definida como; Trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El *choque septicémico* es un subconjunto de la sepsis que incluye trastornos circulatorios y celulares/metabólicos asociados con un mayor riesgo de mortalidad por lo que de igual modo se incluyeron para dicho estudio.

- Pacientes que contaron con línea arterial para la monitorización invasiva de la presión arterial con el fin de realizar la medición de la Variabilidad de la Presión de Pulso.
- Pacientes con ventilación mecánica invasiva en modo Controlado.
- Exclusión:
 - Pacientes con arritmias o extrasístoles frecuentes.
 - Pacientes en ventilación mecánica con volumen tidal < 8 ml por kilogramo de peso predicho.
 - Pacientes que no se encontraron bajo efecto de sedación y parálisis óptimas (capaces de realizar respiración espontánea).

DEFINICION DE VARIABLES

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Fuente de información
Características sociodemográficas				
Edad	Número de años a través del tiempo desde su nacimiento	Años	discreta	Paciente / expediente
Genero	Género al que pertenece el individuo	Característica sexuales secundaria Masculino Femenino	nominal	Paciente / expediente

Variables pronósticas de Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos

APACHE II	Es el acrónimo en inglés “Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II” es un sistema de clasificación de mortalidad.	Se medirá en categorías de gravedad usando un sistema de puntuación, que va de 0 a 67 puntos.	ordinal	Paciente / expediente
SOFA	Es el acrónimo en inglés “Sequential Organ Failure Assessment” es un sistema de clasificación de gravedad que brinda datos dinámicos de la presencia de falla multiorgánica.	Se medirá en categorías de gravedad usando un sistema de puntuación.	ordinal	Paciente / expediente
Diagnostico	Procedimiento por el cual se identifica una entidad nosológica.		Cualitativa nominal	Paciente / expediente

Variables Hemodinámicas				
pH arterial	Algoritmo negativo de los hidrogeniones medidos en una muestra de sangre		discreta	Paciente / expediente
PaCO2	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial		continua	Paciente / expediente
PaO2	Presión parcial de oxígeno en sangre arterial		continua	Paciente / expediente
PvCO2	Presión parcial de dióxido de carbono en sangre venosa		continua	Paciente / expediente
PvO2	Presión parcial de oxígeno en sangre venosa		continua	Paciente / expediente
HCO3	Es el nivel de bicarbonato en sangre expresado en milimoles por litro medido por el gasómetro		discreta	Paciente / expediente
BE	Déficit o exceso de bases para		discreta	Paciente / expediente

	mantener 100 ml de plasma a un pH neutro			
Saturación de Oxígeno	Es el porcentaje de hemoglobina saturada de moléculas de oxígeno		continua	Paciente / expediente
Lactato	Es el nivel de lactato en sangre expresado en milimoles por litro medido por el gasómetro		discreta	Paciente / expediente
Glucosa	Es el nivel de glucosa en sangre expresado en gramos sobre decilitro medido por el gasómetro		continua	Paciente / expediente
Variabilidad de la Presión de Pulso	Es un índice que permite predecir la respuesta a la administración de volumen.		discreta	Paciente / expediente
Delta de CO2	Es la diferencia arterio-venosa de CO2.	Valores obtenidos a través del gasómetro en	continua	Paciente / expediente

		mmHg		
Tensión Arterial	Cifra en milímetros de mercurio de la presión arterial.		continua	Paciente / expediente
Frecuencia Cardiaca	Numero de latidos por minuto		continua	Paciente / expediente
Frecuencia Respiratoria	Numero de respiraciones por minuto		continua	Paciente / expediente
Presión Venosa Central	Es la presión de la vena cava superior medida en cmH2O convertida posteriormente a mmHg.		continua	Paciente / expediente
Hemoglobina	Es el nivel de hemoglobina en sangre expresado en gramos por decilitro medido por el gasómetro		discreta	Paciente / expediente
FiO2	Fracción en porcentaje de oxigeno en el aire inspirado	Se evaluará del 21% al 100%	continua	Paciente / expediente

PEEP	Presión positiva al final de la espiración		discreta	Paciente / expediente
Índice Urinario	Es la producción de orina por parte del paciente en mililitros por kilogramo de peso por hora		discreta	Paciente / expediente
Vasopresor	Fármaco administrado al paciente con actividad inotrópica y/o cronotrópica y/o vasoconstrictora.		discreta	Paciente / expediente

PROCEDIMIENTO.

Una vez que fue autorizado el protocolo por el Comité Local de Investigación, se acudió a la Unidad de Cuidados Intensivos previo autorización por el jefe de servicio. Se identificó en el servicio a los pacientes con cumplimiento de los criterios de inclusión. Se realizó la determinación de la variabilidad de la presión de pulso con el paciente en decúbito dorsal a través de una línea arterial (radial o pedia), ésta instalada con un catéter sobre la aguja (punzocat) No 20 Fr. conectado a un transductor de presiones invasivas hacia un equipo de monitoreo avanzado marca General Electric modelo Datex Ohmega CS/3, realizando la calibración en modo de presiones invasivas poniendo a 0 conectando al mismo tiempo al medio ambiente hasta terminar la calibración, se verificó la adecuada conexión que representa una adecuada curva dicota de presión sanguínea por

monitor, se inició la medición grafica hasta tener la variación de la presión de pulso de 2 a 3 ciclos respiratorios, se congela la imagen en pantalla y se procede a medir con el cursor la presión sistólica máxima, presión sistólica mínima, presión diastólica máxima y presión diastólica mínima con lo que se obtendrá en base a la fórmula la variabilidad de la presión de pulso en porcentaje teniendo como punto de corte igual o mayor al 13% para pacientes respondedores a volumen. Se realizó la toma de muestra sanguínea correspondiente a la gasometría arterial, se realizó aspiración con jeringa de 5 ml con el fin de realizar la purga del contenido a través del lumen del catéter arterial, posteriormente se tomó la muestra sanguínea con jeringa para insulina previamente impregnada con heparina no fraccionada, posterior a la obtención de la muestra se realizó la administración de solución con heparina no fraccionada a través del catéter arterial para evitar obstrucción por coagulación con jeringa de 10 ml hasta dejar el lumen limpio de residuos hemáticos, al mismo tiempo se tomó gasometría venosa central, se realizó aspiración con jeringa de 5 ml con el fin de realizar la purga del contenido a través del lumen distal del catéter venoso central, posteriormente se tomó la muestra sanguínea con jeringa a una velocidad de 3-5 ml por segundo, se realizó nuevamente la administración con una jeringa de 10 ml con solución y heparina no fraccionada a través del catéter para evitar obstrucción por coagulación, inmediatamente se realizó el procesamiento de las muestras con un gasómetro de modelo GEM 3500 premier, calculando variables por fotometría, equipo con procesamiento de sangre únicamente heparinizada, al tener los resultados de las presiones parciales en sangre arterial y venosa de la concentración de CO₂ se obtuvo la diferencia (delta de CO₂), teniendo como corte una diferencia mayor o igual a 6 mmHg para pacientes respondedores a volumen. Se obtuvieron los datos a través del instrumento de recolección y una vez terminada la obtención de los mismos de acuerdo al tamaño de la muestra, se creó la base de datos y se vaciaron estos para su interpretación. Posteriormente se analizaron para la obtención de los resultados posteriormente descritos, donde se presentarán a las autoridades correspondientes.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizaron promedios, porcentajes, intervalos de confianza, prueba de chi cuadrada y prueba de correlación de Pearson y de Spearman.

ASPECTOS ÉTICOS

Se consideró la declaración de Helsinki y las recomendaciones para la investigación Biomédica en seres humano, de acuerdo a la declaración de Helsinki en 1964. Revisada por la 29a Asamblea Médica Mundial en Tokio en 1975.

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación se tomó en cuenta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la 59ª Asamblea General de Seúl Corea, cuidado el bienestar de las personas que participan Teniendo como propósito principal conocer más a fondo las enfermedades y mejorar las intervenciones tanto preventivas como terapéuticas.

Con el presente estudio, conforme con la norma oficial de la Ley General de Salud en investigación, se sujetó a su reglamentación ética. Se solicitó el consentimiento informado de los sujetos encuestados para realizar el estudio, garantizándose la confiabilidad de los resultados, sin verse afectados alguno de los entrevistados, así como la utilización de los mismos para el cumplimiento de los objetivos establecidos.

RESULTADOS

Los resultados fueron los siguientes, se obtuvieron un total de 20 pacientes, de acuerdo a los criterios de selección y no incluyendo a pacientes con situaciones de exclusión tomando en cuenta en mayoría los factores limitantes de la prueba (respondedores a volumen) con variabilidad de la presión de pulso, se presento un predominio del género femenino con 60 % y 40 % para el género masculino, este resultado de acuerdo al análisis estadístico no es significativo, así como tampoco demostró factor de riesgo para ninguna situación (tabla 1).

Frecuencia de Género

Genero	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	8	40%
Femenino	12	60%
Total	20	100%

Tabla 1

Con base a la edad de los pacientes incluidos se tuvo un promedio de 56 años, el delta de CO₂ promedio fue de 6 mmHg y de variabilidad de la presión de pulso (VPP) un promedio de 8 % siendo un resultado de no respondedor a la administración de volumen, en general se obtuvo una escala de APACHE II mínima de 8 puntos y una máxima puntuación de 41 puntos, así como puntuación de SOFA con mínima de 3 puntos y una máxima de 15 puntos, siendo un promedio de 23 puntos para APACHE II y 9 puntos para SOFA con un promedio de mortalidad del 40% y 20% respectivamente (tabla 2).

Estadística de variables Analizadas

Variable	Mínimo	Máximo	Promedio
EDAD	18	81	56
DCO ₂	0	14	6
VPP	2	15	8
APACHE	8	41	23
SOFA	3	15	9

Tabla 2

El foco infeccioso mayor documentado fue el de origen pulmonar con 12 pacientes (60% de la muestra), abdominal con 6 pacientes (30%), solo una muestra para foco infeccioso a nivel de tejidos blandos (absceso profundo de cuello) y una para sistema nervioso central (meningoencefalitis) (tabla 3).

Frecuencia para foco de Infección

Foco	Frecuencia	Porcentaje
ABDOMINAL	6	30%
PULMONAR	12	60%
SNC	1	5%
TEJIDOS BLANDOS	1	5%

Tabla 3

Con un total de 20 pacientes con sepsis como criterio de selección, los cuales el 80% de ellos tenían la subcategoría de choque séptico y por lo tanto necesidad de vasopresor (norepinefrina) paramantener una PAM > 65 mmHg, el 20% de los pacientes se encontraban con sepsis únicamente, sin necesidad de vasopresor (tabla 4).

Frecuencia para condición de sepsis y choque séptico

Condición	Frecuencia	Porcentaje
choque séptico	16	80%
sepsis	4	20%

Tabla 4

El 75% de la población obtuvo una variabilidad de la presión de pulso menor al 13% y un 25% de la muestra una variabilidad de la presión de pulso mayor o igual al 13%. 12 pacientes (60%) presentaron un delta de CO2 menor a 6 mmHg y 8 pacientes (40%) presentaron un delta de CO2 mayor o igual a 6 mmHg. Teniendo una relación positiva del 75% (15 pacientes) entre la variabilidad de la presión de pulso y el delta de CO2, por lo que un delta de CO2 menor a 6 mmHg se relaciono con 11 pacientes con una VPP menor al 13% y 4 pacientes con delta de CO2 mayor o igual a 6 mmHg se relacionaron con una VPP mayor o igual al 13% (tabla 5).

Tabla de contingencia DCO2 * VPP

		VPP		Total
		>13%	<12%	
DCO2	>6	4	4	8
	<5	1	11	12
Total		5	15	20

Tabla 5

La mayoría de los pacientes (30%) presentaron un puntaje de APACHE II de 25 y 27 puntos con mortalidad de 55%, correspondiendo a una variabilidad de la presión de pulso menor al 13% (no respondedores) (tabla 6).

APACHE II * VPP

		VPP		Total
		>13%	<12%	
APACHE II	8	0	1	1
	12	1	0	1
	13	0	1	1
	14	1	0	1
	15	0	1	1
	17	0	1	1
	19	0	1	1
	21	1	0	1
	23	0	1	1
	25	0	3	3
	27	0	3	3
	29	2	1	3
	32	0	1	1
	41	0	1	1
Total	5	15	20	

Tabla 6

Lo pacientes que presentaron un puntaje de SOFA de 8 puntos con mortalidad de 20% fueron 4 pacientes (20% de la muestra), correspondiendo a una variabilidad de la presión de pulso menor al 13% (no respondedores) (tabla 7).

SOFA * VPP

		VPP		Total
		>13%	<12%	
SOFA	3	1	1	2
	6	0	1	1
	7	1	1	2
	8	1	4	5
	9	1	2	3
	10	0	1	1
	11	0	2	2
	13	0	1	1
	14	1	0	1
	15	0	2	2
Total		5	15	20

Tabla 7

DISCUSION

La edad promedio de la población estudiada fue de 56 años. Durante las revisiones bibliográficas se encuentra relación entre el delta CO₂ elevado y la edad, con un incremento en la mortalidad. Reportando mayor mortalidad con una edad promedio de 60 años. Referente al género, predomina el sexo femenino, con 60%. Sin encontrar significancia entre el género y algún factor de riesgo al presentar resultados homogéneos para el resultado de medición delta CO₂ y VPP.

La precarga es uno de los determinantes principales del gasto cardiaco, definida como el grado de estiramiento máximo o tensión de las fibras miocárdicas antes del inicio de la contracción ventricular y viene determinada por la longitud media de los sarcómeros al final de la diástole. Clínicamente, esta definición es poco práctica y difícilmente aplicable, siendo sustituida con frecuencia por medidas más accesibles de llenado ventricular, como la presiones intracavitarias o los volúmenes telediastólicos. Si bien ninguno de estos parámetros refleja con exactitud la elongación de las fibras musculares cardíacas, representan una aproximación.

Los parámetros estáticos de precarga-dependencia proporcionan un valor absoluto de precarga, comprendiendo todas las medidas clásicas de precarga, tanto volumétricas como de presión. El fracaso de estos parámetros para predecir la respuesta a volumen se ha puesto de manifiesto en multitud de estudios. No se ha encontrado relación significativa entre los pacientes respondedores y los no respondedores a la expansión de volumen y los valores basales de presión venosa central o presión de oclusión de arteria pulmonar.

El estándar de oro de una prueba para predecir la respuesta a la administración de volumen debe ser sensible para detectar la mejoría del volumen sistólico, en el presente estudio se toma como estándar de oro la variabilidad de la presión de pulso como parámetro dinámico con un 72% de predecir la respuesta a volumen y en la población estudiada se presentó en su mayoría con un promedio de 8 %

siendo un resultado de no respondedor a la administración de volumen, tomando en cuenta esta población y las características de la unidad con recepción de pacientes que han pasado ya el tiempo óptimo para realizar la reanimación (hora dorada) así como pacientes ya con tratamiento previo incluida la administración de volumen (pacientes no vírgenes en tratamiento) sin embargo esta situación se hace más evidente que surge la necesidad de la evaluación a su ingreso y continua del estado hemodinámico junto con la necesidad de administrar líquidos para mejorar el volumen circulante con la importante decisión de no incrementar la mortalidad ante los efectos de la sobrecarga hídrica.

Así mismo la mayoría de la población (80%) subcategoriza con diagnóstico de choque séptico y por lo tanto necesidad de un fármaco vasopresor en este caso de norepinefrina se relaciono con la mayoría de los pacientes no respondedores a volumen según la VPP, por lo que puede considerarse la adecuada reanimación sin el uso necesario de líquidos por las características de los pacientes manejados dichas previamente.

Se obtuvo en base a las escalas de APACHE II y SOFA como pronóstico con promedio en la muestra obtenida entre el 20% al 40% de mortalidad, siendo congruente con la mayoría de los pacientes al presentar un delta de CO₂ menor a 6 mmHg en base a la literatura citada para relación de mortalidad y delta de CO₂.

El objetivo general buscado en este trabajo se concluyo lo siguiente, del total de pacientes el 75% obtuvo una variabilidad de la presión de pulso menor al 13% lo que significa una respuesta no favorable a la administración de volumen, un 25% de la muestra con VPP mayor o igual al 13% correspondiendo a respuesta favorable a la administración de volumen. Así como 12 pacientes (60%) presentaron un delta de CO₂ menor a 6 mmHg considerado como normal y 8 pacientes (40%) presentaron un delta de CO₂ mayor o igual a 6 mmHg considerándose un parámetro indirecto de hipoperfusión tisular. Se tiene una relación positiva del 75% (15 pacientes) entre la variabilidad de la presión de pulso y el delta de CO₂, es decir un delta de CO₂ menor a 6 mmHg se relaciono con 11 pacientes con VPP menor al 13% (no respondedores) y 4 pacientes con delta de

CO₂ mayor o igual a 6 mmHg se relacionaron con una VPP mayor o igual al 13% (respondedores). En los pacientes que no se relacionaron las variables medidas (VPP, Delta CO₂) la mayoría de ellos (4 pacientes) obtuvieron un delta de CO₂ amplio (>6 mmHg) con una variabilidad de la presión de pulso menor al 13%, es decir pacientes con probable hipoperfusión tisular sin presentar respuesta favorable a la administración de volumen, sin embargo las ecuaciones estadísticas para relación de 2 poblaciones no arrojaron valores para significancia estadística (muestra escasa).

CONCLUSIONES.

Una medición amplia de delta CO₂ puede explicarse por el aumento de la PCO₂ venosa secundaria a disminución de gasto cardiaco condicionando hipoperfusión a nivel tisular, como sistema de amortiguador de iones de hidrogeno por exceso de bicarbonato, se produce aumento de la producción de CO₂. En estudios recientes se ha observado que el principal factor y uno de los más importantes es la hipoperfusión tisular la cual puede valorarse con la diferencia de CO₂ venosa y arterial. La manifestación hemodinámica más grave es el choque hiperdinámico, caracterizado por un incremento del gasto cardiaco y una pérdida de la resistencia vascular periférica, acompañados de una deficiente distribución del flujo sanguíneo en la microcirculación y de un incremento de los cortocircuitos arteriovenosos, con lo que se determina que una medición constante de la diferencia arteriovenosa de CO₂ sería útil para evaluar de forma constante el volumen efectivo circulante.

Dado los resultados obtenidos en este estudio y comparados con la literatura encontrada, Sabemos que la medición de delta CO₂ es una herramienta útil de pronóstico y mortalidad. Por lo que su utilización permitirá hacer énfasis en las metas en los pacientes con choque séptico.

Se tiene que tomar en consideración que la administración de líquidos utilizando los parámetros estáticos para predecir la precarga dependencia solamente tendremos una respuesta favorable en el 50% de los pacientes, los parámetros dinámicos buscan la eficacia de identificar la respuesta al incremento en el volumen sistólico con la administración de volumen, la prueba utilizada en el presente estudio es la VPP con un aproximado del 80% para predecir una respuesta favorable antes de la administración de líquidos con lo que se buscaba relacionar un delta de CO₂ amplio con el fin de facilitar las decisiones terapéuticas sin embargo ninguna prueba por si sola determinara el adecuado equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por lo que se deben usar mas parámetros del estado hemodinámico.

En un estado de sepsis no todos los pacientes respondedores a volumen se beneficiarían de esta terapéutica únicamente por lo que se sugiere continuar con la investigación de parámetros globales que identifiquen un adecuado volumen circulante que guíen la reanimación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; 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; 315:775–787
3. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
5. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
8. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16): 1496–1506
9. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18): 1683–1693
10. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
11. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
12. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al: Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 2015; 43:3–12
13. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al: Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16): 1496–1506
14. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18): 1683–1693
15. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
16. Cecconi M, De Backer D, Antonelli 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

17. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332
18. Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
19. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al; FENICE Investigators; ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1529–1537
20. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
21. Cohn JN: Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1967; 199:118–122
22. Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock. *In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1997:214–222
23. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
24. Gu WJ, Wu XD, Wang F, et al: Ultrasound Guidance Facilitates Radial Artery Catheterization: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Chest* 2016; 149:166–179
25. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, et al: Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1334–1339.
26. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–46.
27. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99:956–62.
28. Levy B: Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
29. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43:567–573
30. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
31. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746

32. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2015; 95:496–500
33. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: [The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24:42–45
34. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013; 25:578–583
35. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J: Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862–1863
36. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, et al: Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43–48
37. Mallat J, Vallet B. Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81:419---25.
38. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med.* 2016;42:1801---4.
39. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101:509---15.
40. Troškot R, Simurina T, Zizak M, Majstorovic K, Marinac I, Mrakovcic-Sutic I. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat Med J.* 2010;51:501---8.
41. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013;39:1034---9.
42. 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.
43. Ospina-Tascon GA, Bautista-Rincon DF, Umana M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia AF, et al. Persistently high venous-toarterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17:R294.
44. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care.*2013;28:1110.e1---5
45. Zhao HJ, Huang YZ, Liu AR, Yang CS, Guo FM, Qiu HB, et al. [The evaluation value of severity and prognosis of septic shock patients based on the arterial-to-venous carbon dioxide difference] Chinese. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51:437---40.
46. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31:371---80.

47. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2016;42:211---21.
48. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med.* 1990;18:585---9.
49. Zhang L, Ai Y, Liu Z, Ma X, Ming G, Zhao S, et al. [Significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference for early goal-directed therapy in septic patients] Chinese. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012;37:332---7.
50. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, et al. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med.* 2014;40:404---11.
51. Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med.* 1997;23:493---503.
52. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology.* 2005;103:419---28.
53. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:151---5.
54. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care.* 2000;4:282---9.
55. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000---8.
56. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37:2642-7.
57. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:549---53.
58. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 2005;31:517---23.
59. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias J. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology.* 1990;72:966---70.
60. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter C, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care.* 2010;14:R111.