



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER, I.A.P.

**EL ÍNDICE DIFERENCIA VENO-ARTERIAL DE CO₂ SOBRE
DIFERENCIA DE CONTENIDOS DE OXIGENO COMO MARCADOR
DE REANIMACION EN EL PACIENTE CRÍTICO**

TESIS PARA OBTENCIÓN DEL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO CRÍTICO

PRESENTA:

ARTURO JAVIER FUENTES GÓMEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA

** Médico Adscrito del Departamento de Medicina Crítica "Mario Shapiro".
Centro Médico ABC*

CIUDAD DE MÉXICO. OCTUBRE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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. Arturo Javier Fuentes Gómez

Residente de la Especialidad en Medicina del Enfermo Crítico
Centro Médico ABC

Dr. Juvenal Franco Granillo

Jefe del Departamento de Terapia Intensiva. Centro Médico ABC
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo Crítico

Dra. Janet Silvia Aguirre Sánchez

Subjefe del Departamento de Terapia Intensiva. Centro Médico ABC
Profesor del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo Crítico

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Subjefe del Departamento de Terapia Intensiva. Centro Médico ABC Santa Fé
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo Crítico

Dr. Enrique Monares Zepeda

Médico Adscrito del Departamento de Terapia Intensiva. Centro Médico ABC

Dr. Aquiles Rafael Ayala Ruiz

Jefe de la División de Educación e Investigación. Centro Médico ABC

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital ABC, al cual considero mi casa, a todos los integrantes del departamento de Medicina Crítica, que me dieron la oportunidad de crecer como médico intensivista y como persona, alentándome cada día a dar lo mejor de mí para contribuir con la recuperación de cada paciente. A cada uno de nuestros profesores y adscritos, pues nos compartieron su tiempo y sus conocimientos. A mi asesor de tesis, el Dr. Enrique Monares Zepeda, quien aceptó orientarme y dedicarme su tiempo, brindándome ideas y guiándome en este trabajo. Finalmente agradezco a mis compañeros residentes, mis hermanos, que el día de hoy terminan a mi lado esta etapa.

DEDICATORIA

A Ana Alicia Gómez Carreón

A ti, mi madre, mi maestra constante. Por ser mi apoyo, mi guía y mi comprensión.

ÍNDICE

Resumen - - - - -	7
1. Introducción - - - - -	9
2. Marco teórico - - - - -	12
3. Justificación - - - - -	27
4. Pregunta de investigación - - - - -	29
5. Hipótesis - - - - -	29
6. Objetivos - - - - -	30
7. Metodología - - - - -	31
8. Análisis Estadístico - - - - -	33
9. Resultados - - - - -	34
10. Discusión - - - - -	42
11. Conclusiones - - - - -	49
12. Bibliografía - - - - -	51

ABREVIATURAS

AUC	<i>Area under the curve ROC</i>
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
CvO ₂	Contenido venoso de oxígeno
ΔaO ₂	Diferencia de contenidos arterio-venoso de oxígeno
DE	Desviación estándar
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DO ₂	Disponibilidad de oxígeno
ΔaCO ₂	Diferencia veno-arterial de presión de dióxido de carbono
ΔaCO ₂ /CavO ₂	Diferencia veno-arterial de presión de dióxido de carbono sobre diferencia de contenidos arterio-venoso de oxígeno
EO ₂	Extracción de oxígeno
FC	Frecuencia cardiaca
GC	Gasto cardiaco
HAS	Hipertensión arterial sistémica
Hb	Hemoglobina
IC	Índice cardiaco
IRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
IVL	Índice de volumen latido
kPa	kilopascales
ml/m ² SC	mililitros por metro cuadrado de superficie corporal
mlO ₂ /min	mililitros de oxígeno por minuto
mmHg	milímetros de mercurio

mmol/L	milimoles por litro
ng/mL	nanogramos por mililitro
ng/L	nanogramos por litro
O ₂	oxígeno
PAM	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PVC	Presión venosa central
PvO ₂	Presión venosa de oxígeno
P99	Percentil 99
pg/mL	picogramos por mililitro
RIQ	Rangos intercuartiles
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RVS	Resistencias vasculares sistémicas
SAPS-II	<i>Simplified Acute Physiology Score-II</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SvcO ₂	Saturación venosa central de oxígeno
SvO ₂	Saturación venosa mixta de oxígeno
VL	Volumen latido
VCO ₂	Producción de dióxido de carbono
VO ₂	Consumo de oxígeno
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción: La reanimación del paciente requiere una guía objetiva para conocer el perfil del paciente que se encuentra en un estado de hipoperfusión tisular, para ello de forma clásica se han utilizado el lactato y la saturación venosa de oxígeno. El primero es un excelente marcador, que desafortunadamente no está disponible en todas las unidades de terapia intensiva de nuestro país; el segundo ha fallado para demostrar ciertos casos de hipoperfusión compensada, en los cuales el valor de la saturación venosa puede ser normal hasta fases tardías del choque.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es estimar la capacidad predictiva de la $DvaCO_2/DavO_2$ para guiar la reanimación y medir la mortalidad del paciente crítico al inicio del monitoreo, y a las 24 y 48 horas del mismo.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo de 110 pacientes que ingresaron a terapia intensiva, y se obtuvieron muestras de gasometrías arterial y venosa simultáneas, para determinar la $DvaCO_2/DavO_2$ al inicio del monitoreo, y a las 24 y 48 horas. Se analizaron los resultados para predecir mortalidad y depuración de lactato.

Resultados: Se incluyeron 110 pacientes con edad promedio de 70 (DE \pm 11.6) años. La mortalidad intrahospitalaria fue de 35%. Las variables que fueron significativamente menores en el grupo de supervivientes fueron lactato al ingreso con 2.2 mmol/L (DE \pm 2.0) vs 3.9 mmol/L (DE \pm 3.2) $p=0.001$, la extracción de oxígeno a las 48 horas con 28.1% (DE \pm 8.6) vs 41.4% (DE \pm 9.9) $p=0.001$, y la $DvaCO_2/DavO_2$ a las 48 horas. El rendimiento diagnóstico de la $DvaCO_2/CavO_2$ para discriminar mortalidad fue superior al evaluarse a las 48

horas con un área bajo la curva ROC= 0.81 (IC 95% 0.72 - 0.90). La DvaCO₂/DavO₂ también demostró ser un buen marcador para discriminar lactato >4 mmol/L a las 48 horas con un valor de área bajo la curva ROC= 0.79 (0.71 – 0.88).

Conclusión: La persistencia de la DvaCO₂/DavO₂ elevada a las 48 horas tiene buena capacidad para discriminar mortalidad intrahospitalaria y persistencia de lactato elevado. Las mediciones seriadas de DvaCO₂/DavO₂ son útiles, la disminución de la DvaCO₂/DavO₂ entre las mediciones a las 24 y 48 horas se asocia con buen pronóstico de supervivencia.

PALABRAS CLAVE: Monitoreo hemodinámico, reanimación, hipoperfusión tisular, gasto cardiaco, estado de choque.

1. INTRODUCCIÓN

El paciente críticamente enfermo es un paciente complejo; desde la aparición de las primeras unidades de terapia intensiva, se ha intentado obtener y optimizar una forma de monitorear estrechamente su evolución y darle un seguimiento a los cambios en sus constantes vitales y en su pronóstico, de tal forma que se logre disminuir la mortalidad y las comorbilidades asociadas al curso de su enfermedad.

Actualmente, el monitoreo hemodinámico es una de las bases de las unidades de terapia intensiva, existiendo diversas modalidades, tan variadas en sus principios fisiológicos como en sus aplicaciones, marcando cada una de ellas una serie de requisitos que hacen compleja su interpretación, pero que nos permiten comprender mejor la respuesta del organismo frente a una agresión en el contexto de un padecimiento crítico.

La tendencia de la medicina crítica ha tomado un cambio en su curso, hasta ahora el monitoreo invasivo ha sido considerado el estándar de oro para la evaluación del estado patológico y los cambios del organismos con ciertas terapéuticas, sin embargo en la actualidad se comienza a retomar el principio “menos es mejor”, como lo han propuesto varios investigadores del área crítica, dentro de ellos el Dr. Paul Ellis Marik, quien en su libro Medicina Critica Basada en Evidencia, dedica un capítulo a discutir este nuevo paradigma en el cual se plantea el cambio en el rumbo del monitoreo hemodinámico, hacia herramientas que sean lo menos agresivas para el paciente que ya tiene de antemano, una gran probabilidad de presentar complicaciones [1].

La colocación de dispositivos invasivos aunque pareciera darnos datos más fidedignos, no ha demostrado modificar el curso de la enfermedad en los pacientes, y realmente las estrategias e intervenciones que han permitido impactar en la disminución de la mortalidad asociada, han sido tan simples como: volúmenes tidales bajos, menor uso de líquidos intravenosos, menor uso de antibióticos, menor uso de oxígeno, menor sedación, e incluso menores objetivos en cifras hemodinámicas [1].

Es por ello que en el afán de encontrar un marcador que nos permita evaluar la probable respuesta y el pronóstico de un paciente hacia las medidas de reanimación, surgen técnicas innovadoras que permitan garantizar un gasto cardiaco adecuado, el cual parece ser un buen estándar para conocer si la respuesta fisiológica de ese organismo es la necesaria para poder enfrentar el efecto de la respuesta inflamatoria sistémica y en consiguiente la cascada de eventos que de fracasar generan hipoperfusión tisular ante la incapacidad de cubrir las demandas metabólicas, pudiendo culminar en un estado de falla multiorgánica y muerte celular.

Desde antes de la década de los 90, ya se observaba que los valores de dióxido de carbono (CO_2) obtenidos entre una muestra de sangre venosa y una muestra de sangre arterial, tomados de forma simultánea, incrementaban su diferencia al restarse aritméticamente cuando el paciente se encontraba en un contexto de bajo gasto cardiaco, como lo publicaron los Dres. Horacio J. Adrogué y Nicolaos E. Madias [2].

En los siguientes años no fue tan valorada la importancia de dicho índice hasta la llegada del siglo XXI, y en 2003 se comenzó a utilizar agregando como denominador el valor de la diferencia venosa y arterial del contenido sanguíneo de oxígeno (DavO_2) [3].

Este último parámetro, referido en la literatura como índice de diferencia veno-arterial de CO₂ sobre diferencia de contenidos arterio-venoso de oxígeno (DvaCO₂/DavO₂), ha sido evaluado en diferentes poblaciones para determinar la presencia de metabolismo anaerobio [2], también como predictor de incremento en la disponibilidad de oxígeno (VO₂) durante la reanimación [4] y más recientemente como predictor de depuración de lactato en pacientes en estado de choque [5,6]. Sin embargo su papel como predictor de mortalidad ha sido heterogéneo, con resultados no concluyentes.

Partiendo de la premisa de que no existe un gasto cardiaco normal, pero sí existe un gasto cardiaco (GC) adecuado o inadecuado para cada situación clínica del paciente, cuando no es posible garantizar un GC adecuado se asocia con la aparición de metabolismo anaerobio, el incremento de lactato y un estado de hipoperfusión tisular. El presente estudio buscará encontrar la utilidad de la medición seriada del índice DvaCO₂/CavO₂ durante la reanimación del paciente crítico, para predecir una respuesta exitosa o la probabilidad de fallecer a pesar de continuar con los esfuerzos terapéuticos.

El índice DvaCO₂/CavO₂ es una herramienta que integra parámetros gasométricos arteriales y venosos, incluyendo las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, así como los niveles de hemoglobina y su nivel de saturación. El único requisito la necesidad de un catéter para obtención de muestras de sangre venosa central o mixta y una muestra de sangre periférica, mismas que no requieren de complejos sistemas de monitoreo hemodinámico y que no tienen el sesgo de ser operador dependiente ni en sus mediciones ni en su interpretación. A pesar de una opción para guiar la reanimación, su uso es aún limítrofe y existen pocos artículos en la literatura, si se compara con la cantidad de estudios que existen a cerca de otros marcadores como el lactato y la saturación venosa central.

2. MARCO TEÓRICO

La presencia de anaerobiosis es una situación crítica que refleja la falla de los mecanismos compensatorios fisiológicos, ante una injuria al organismo, desencadenada por un estado de choque donde la perfusión de oxígeno y la carga metabólica es insuficiente, generando que a nivel tisular se active una cascada de eventos que no requieren de oxígeno para mantener las funciones celulares.

Sin embargo, de perpetuarse esta situación se liberan mediadores inflamatorios y posteriormente sobreviene daño y muerte celular, por lo que en el área de la medicina crítica la reanimación de los pacientes debe estar enfocada en contrarrestar y poner fin al metabolismo anaerobio, garantizando una adecuada perfusión a los órganos que permita restablecer las funciones vitales y la homeostasia de los sistemas.

Se revisarán a continuación los principales marcadores de metabolismo anaerobio con que disponemos hoy en día para guiar la reanimación. Hasta ahora, los marcadores más utilizados han sido el valor sérico del lactato y la saturación venosa de oxígeno. Posteriormente se exponen las bases fisiológicas de la $DvaCO_2$ y del índice $DvaCO_2/CavO_2$.

2.1 Lactato

El lactato es una molécula producida en el ser humano por reducción del piruvato, en una reacción catalizada por la enzima lactato deshidrogenasa, al final de la glucólisis anaerobia [7]. En condiciones fisiológicas no se acumula el

lactato, su relación normal con el piruvato es aproximadamente es 20:1, pero si existe a nivel tisular ausencia de oxígeno, predomina el metabolismo anaerobio y se incrementa la relación. Rimachi y cols. encontraron un incremento de la relación lactato:piruvato en 70% de los pacientes con choque cardiogénico y choque séptico, aunque no todos estos pacientes tenían hiperlactatemia en fases tempranas, lo cual le confiere mayor sensibilidad que el lactato por sí solo [8].

En el adulto se producen alrededor de 1500 mmol de lactato diariamente y sin embargo sus niveles séricos se mantienen por debajo de 2 mmol/L [7]. Ante la hipoperfusión e hipoxia, sus niveles se incrementan rápidamente, pero los estudios han demostrado que su elevación está retrasada respecto al inicio del daño celular. En condiciones fisiológicas, ante la presencia de oxígeno, el piruvato producto de la glucólisis se convierte en acetil-coenzima A por medio de la piruvato deshidrogenasa, y esta molécula entra junto con el oxalacetato al ciclo de Krebs para dar paso a los siguientes pasos de la cadena respiratoria.

El valor predictivo del nivel de lactato sérico inicial ha sido confirmado en diversos estudios de grandes cohortes [9], sin embargo una determinación única y aislada de lactato no permite discriminar otras causas de elevación de lactato, como la alteración en su depuración, y la producción asociada al uso de ciertos fármacos. En ese contexto, es mucho más útil conocer la tasa de depuración de lactato, llegando a correlacionarse con disminución en la mortalidad de acuerdo con estudios de metaanálisis, si bien su punto de corte no ha sido claramente definido, variando entre 10-50% [7].

La segunda fuente endógena de lactato es la producción a nivel hepático catalizada por la enzima alanino-aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa de glutámico-pirúvica (TGP), la cual favorece la transferencia reversible de un grupo amino de la L-alanina y el alfa-cetoglutarato, para producir

piruvato y glutamato. Finalmente el piruvato se reduce en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) [10].

La acumulación de lactato sérico conlleva a un estado de acidosis láctica y puede ser suscitada por varias condiciones distintas de la hipoxemia. Durante la sepsis se presenta inhibición de la piruvato deshidrogenasa y por otro lado activación de leucocitos y macrófagos, los cuales producen mayor cantidad de lactato y su depuración se altera. Las intoxicaciones por alcoholes orgánicos, la deficiencia de tiamina (vitamina B1), malignidades hematológicas y la falla hepática, contribuyen a la hiperlactatemia. Otras fuentes endógenas de lactato incluyen soluciones búffer utilizadas en la terapia de reemplazo renal y fármacos (biguanidas, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, linezolid, lorazepam, ácido valproico y beta-2 agonistas) [10].

Recientemente se ha estudiado también el papel del lactato como fuente de carbonos para el ciclo del ácido tricarbóxico (comúnmente llamado ciclo de Krebs o del ácido cítrico) en ciertos tumores de origen pulmonar, con lo cual se infiere que ciertos tumores con producción de lactato, sobretodo aquellos con condiciones de hipoperfusión, les permite producir energía en bajo estas condiciones [11].

2.2 Saturación venosa de oxígeno

La medición de oxígeno de una muestra de sangre venosa, ya sea de origen mixto (obtenida de la arteria pulmonar a través de un catéter de flotación) o de origen venoso central (a nivel de aurícula derecha), han sido utilizado como marcadores de perfusión, sin embargo nunca han demostrado disminuir la mortalidad en pacientes de cirugía cardíaca, y en sepsis quedó muy atrás el

estudio del Dr. Rivers sobre la disminución de la mortalidad a través de la terapia dirigida con metas, incluyendo dentro de éstas una saturación venosa central (SvcO₂) mayor de 70% y una saturación venosa mixta (SvO₂) mayor de 65% [12], pues no logró reproducibilidad, y los más recientes ensayos clínicos ARISE, ProCESS y ProMISe evidenciaron que la reanimación por metas no disminuía la mortalidad [13].

La saturación venosa de oxígeno depende de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) y del balance entre el consumo de oxígeno (VO₂) respecto al gasto cardiaco (GC) y los niveles séricos de hemoglobina (Hb), es decir que representa la relación entre el VO₂ y la disponibilidad de oxígeno (DO₂). Los incrementos en las demandas de oxígeno (fiebre, inflamación, dolor, incremento en trabajo respiratorio, mayor demanda metabólica, sepsis) se compensan con un incremento del GC, pero si este incremento no es suficiente se incrementa la extracción tisular periférica de oxígeno (EO₂) y de forma consecuente disminuye la SvO₂ y la SvcO₂ [14].

Los valores bajos de SvO₂ se han asociado con mala evolución, pues el organismo no es capaz de mantener un flujo de oxígeno adecuado a nivel tisular, generando un estado de hipoperfusión tisular, sin embargo el problema es interpretar valores por arriba de este punto, pues valores aparentemente normales de SvO₂ y SvcO₂ no garantizan un adecuado nivel de oxigenación para las demandas metabólicas.

Un descenso en la DO₂ se acompaña inicialmente de un aumento en la EO₂ de forma proporcional, permaneciendo constante el VO₂, pero cuando la DO₂ disminuye más allá de cierto valor, con extracción del 50-60% (DO₂ crítica), el consumo se vuelve dependiente de la disponibilidad. Este valor de DO₂ crítica se ha estimado alrededor de 4 mlO₂/kg/min (250-300 mlO₂/min), y la persistencia

de esta dependencia patológica de la VO_2/DO_2 se ha demostrado estar asociada con mal pronóstico [15].

La $SvcO_2$ y la SvO_2 pueden ser monitoreadas por medio de gasometrías y también pueden ser vigiladas de forma continua mediante dispositivos de fibra óptica a través de catéteres de arteria pulmonar y catéteres venosos centrales. Se asociaron valores de $SvcO_2$ menor de 60% y SvO_2 menor de 65% a una mayor mortalidad, y durante muchos años se recomendó perseguir la meta para guiar la reanimación, sin embargo como se comentó con anterioridad, una cifra por arriba de estos valores no se considera segura, en el contexto de que puede existir hipoperfusión tisular incluso antes de que disminuyan estos valores, gracias a los ajustes en la extracción de oxígeno que se activan por el organismo para tratar de compensar, pero que llegan a retrasar el diagnóstico. Por esta razón, la SvO_2 no ha demostrado por sí sola ser un excelente predictor de hipoperfusión tisular, y la terapia llevando a metas por arriba de los puntos de corte no ha demostrado disminución en la mortalidad. De forma aislada la SvO_2 y la $SvcO_2$ no deben ser empleadas en la valoración hemodinámica ni como meta única de reanimación.

2.3 Diferencia veno-arterial de CO_2

En 1989 Adrogué publicó en la revista *New England Journal of Medicine* un reporte de 26 pacientes con gasto cardiaco normal, 41 pacientes con falla hemodinámica y 38 pacientes en paro cardiaco, en los cuales se determinaron los valores de CO_2 arterial medidos por gasometría de forma simultánea con muestras de CO_2 en sangre venosa central. La diferencia en los valores de CO_2 en los pacientes con GC normal fue de 5.7 mmHg (0.8 kPa) mientras que en los pacientes con falla circulatoria leve a moderada, esta diferencia se incrementaba

a 7.1 ± 1.2 mmHg entre el CO₂ venoso central y el CO₂ arterial, correlacionando con el valor de 6.4 ± 1.7 mmHg entre el CO₂ venoso mixto y CO₂ arterial. En los 5 pacientes con falla circulatoria grave (con índice cardiaco menor de 1.0 litros/min/m²), la diferencia veno-arterial de CO₂ (DvaCO₂) se amplió hasta 24.0 ± 17.7 mmHg, y en los pacientes en paro cardiorrespiratorio el valor de DvaCO₂ se estableció en valores aun más altos cuando el paciente se encontraba bajo ventilación mecánica o sin recibir maniobras de reanimación [2]. Este fue uno de los estudios que funcionó como base para establecer el concepto actual, bajo el cual el valor de la DvaCO₂ ha sido propuesto como un subrogado de gasto cardiaco bajo condiciones específicas, y sobre todo como marcador de hipoperfusión tisular.

Estudios ulteriores como el de Durkin y cols. en pacientes isquémicos y de cirugía de revascularización corroboraron dichos resultados, donde en pacientes con catéter de flotación de arteria pulmonar se reportó un DvaCO₂ de 4.88 ± 0.4 mmHg en pacientes con GC normal (≥ 2.6 litros/min/m²) y un valor de DvaCO₂ de 7.44 ± 90 mmHg en pacientes con GC disminuido [16].

En el año de 1998, Jean-Louis Teboul demostró una disminución en la DvaCO₂ como un reflejo de incrementar la disponibilidad de O₂ (DO₂) tras la administración de dobutamina, un inotrópico con características agonistas beta-1 y beta-2, en pacientes con falla cardiaca congestiva sin evidencia de falla hemodinámica ni hipoperfusión. Se evaluaron diferentes dosis de inotrópico y se concluyó que dicho reto de inotrópico incrementó los niveles de SvO₂ y la EO₂ de forma creciente hasta una dosis de 10 mcg/kg/min, mientras que la DvaCO₂ disminuyó de 9 ± 1 mmHg a 5 ± 1 mmHg [17].

A partir de esta fecha, se iniciaron múltiples estudios enfocados en la valoración hemodinámica y la respuesta a la reanimación utilizando al DvaCO₂,

principalmente en pacientes de choque séptico y algunos en pacientes de choque cardiogénico o cirugía cardiaca.

En 2005, Cuschieri demostró en una cohorte prospectiva de 83 pacientes, una buena correlación entre los valores de DvaCO₂ obtenidos de muestras venosas mixtas con las muestras venosas centrales, se obtuvo una diferencia de sólo 0.14 mmHg, con un índice de correlación de Pearson (R²) de 0.978. Con ello quedó demostrado que los valores de gasometría venosa mixta pueden ser sustituidos por muestras venosas centrales de forma válida y confiable para la realización de estudios [18].

Valle y cols. utilizaron el valor de la DvaCO₂ en un estudio prospectivo como meta de reanimación en 50 pacientes con choque séptico con una SvO₂ mayor de 70% al ingreso, demostrando que este índice con un punto de corte mayor de 6 mmHg es mejor marcador de gasto cardiaco bajo (2.7±0.8 vs. 4.3±1.6 litros/min/m², P<0.0001) que la determinación de la SvO₂ [19].

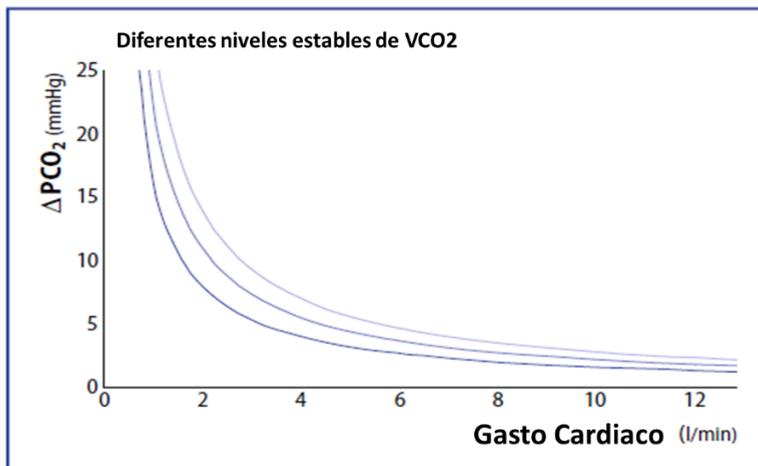


Figura 1: Relación curvilínea inversa entre el gasto cardiaco y la diferencia veno-arterial de CO₂.

A mayor gasto cardiaco menor magnitud de la DvaCO₂ y viceversa, con menores cambios en los extremos de la curva de relación descrita en la figura 1, sin embargo no es el único determinante. La perfusión tisular es un modificador de la DvaCO₂ más importante incluso que el GC, que en presencia de metabolismo anaerobio incrementa el valor de la DvaCO₂. En ciertos casos una disminución en el GC, sin evidencia de hipoxia tisular, no manifiesta cambios significativos en la DvaCO₂ mientras el flujo sanguíneo periférico se mantenga adecuado.

La relación se vuelve más compleja cuando se altera la producción de CO₂ (VCO₂). En condiciones de hipoxia tisular con un flujo sanguíneo preservado (hipoxia hipóxica por disminución en la presión y disponibilidad de oxígeno) el exceso de CO₂ producido por metabolismo anaerobio no es capaz de alterar la DvaCO₂ debido a que flujo alcanza para eliminar el CO₂ adicional. Sin embargo, los estados de flujo sanguíneo bajo pueden originar un incremento en la DvaCO₂ a pesar de mantenerse una producción estable de CO₂ (fenómeno de estancamiento de CO₂) [20].

De lo reportado en estos estudios se puede demostrar que un valor de DvaCO₂ normal no excluye la presencia de hipoxia tisular, pero un valor de DvaCO₂ elevado sí puede representar dos circunstancias: bajo gasto cardiaco o un flujo microcirculatorio tisular insuficiente para eliminar el exceso en la producción de CO₂ incluso con gasto cardiaco normal (hipoxia isquémica) [21].

Dres y cols. realizaron un análisis y revisión de la literatura [22], demostrando que efectivamente la DvaCO₂ no puede ser utilizada como subrogado en la detección de hipoxia tisular, y que su papel principal está en relación a sus determinantes, mismos que se pueden representar mediante la siguiente fórmula: $DvaCO_2 = k * VCO_2 / GC$, donde k es una constante que refleja

la relación entre la presión parcial de CO₂ y el contenido capilar de CO₂. Esta relación es curvilínea y se incrementa con valores de hipercapnia venosa.

Al respecto de la relación del GC en esta fórmula, los estudios de Ospina-Tascón [23] y van Beest [24] encontraron sólo una correlación débil entre la DvaCO₂ y el GC. A diferencia de estudios de pacientes con choque cardiogénico [18] en los cual sí se demostró una correlación fuerte de estas variables, en los casos de sepsis a pesar de existir un GC elevado existe heterogeneidad en el flujo microcirculatorio, con zonas en las cuales el flujo sanguíneo es insuficiente para eliminar el exceso de producción de CO₂.

La DvaCO₂ sí ha demostrado ser un marcador pronóstico de mortalidad a 28 días y se asoció con falla orgánica documentada por mayores puntajes de SOFA al día 3 [23]. A partir de ello varios estudios han encontrado un valor adicional de la DvaCO₂ en la reanimación; Wei-Du y cols. demostraron una disminución significativa de la mortalidad en pacientes con choque séptico con SvO₂ mayor de 70% cuando la DvaCO₂ fue menor de 6 mmHg [25]. En otro estudio con pacientes de cirugía de alto riesgo y SvO₂ >70%, la DvaCO₂ alta mostró buena predicción de complicaciones [26]. Pacientes con choque séptico reanimados que lograron alcanzar valores de DvaCO₂ por debajo de 6 mmHg como punto corte, se correlacionaron con mejor depuración de lactato [27], sin embargo un metanálisis más reciente encontró 5 estudios en los cuales no se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de lactato entre pacientes con DvaCO₂ elevada o normal [28], y se explica por el bajo poder de asociación de la DvaCO₂ para predecir hipoxia tisular como fue discutido previamente [21,22].

Un valor de DvaCO₂ normal ayuda a excluir un estado de bajo gasto cardiaco, pero el valor de la DvaCO₂ como marcador de hipoxia tisular es limitado

y controversial, pues depende no sólo del gasto cardiaco sino también del flujo microcirculatorio regional. Bajo ese contexto, el principal valor de la DvaCO₂ en sepsis aparece en los pacientes con una SvO₂ mayor de 70% para valorar su reanimación, pudiendo ser pacientes respondedores o no respondedores a volumen y requieren una valoración de la volemia y el gasto cardiaco para continuar su manejo [29].

En resumen, como se muestra en la figura 2, un bajo gasto cardiaco se acompañará de una DvaCO₂ elevada, y un flujo tisular bajo también se acompañará de DvaCO₂ elevada, pero la DvaCO₂ puede ser normal o elevada en condiciones de gasto cardiaco normal cuando coexiste hipoxia hipóxica y se produce mayor CO₂ por metabolismo anaerobio. Al incluir en el denominador la VO₂, se intenta eliminar el componente de gasto cardiaco como se explicará en la siguiente sección.

	Gasto Cardiaco Normal	Gasto Cardiaco Bajo
Flujo microcirculatorio normal	DvaCO ₂ ≤ 6 mmHg *Si SaO ₂ baja: DvaCO ₂ normal o alta	DvaCO ₂ > 6 mmHg (Falla cardiaca)
Flujo microcirculatorio disminuido	DvaCO ₂ > 6 mmHg (Sepsis)	DvaCO ₂ > 6 mmHg (Choque cardiogénico)

Figura 2: Perfiles hemodinámicos asociados a la presencia de DvaCO₂ mayor o menor de 6 mmHg.

2.4 Índice diferencia venosa-arterial de CO₂ sobre diferencia de contenidos arterio-venoso de oxígeno

En 2002, Mekontso-Dessap y Teboul analizaron de forma retrospectiva 89 pacientes críticos con catéter de oclusión de la arteria pulmonar, con el objetivo de evaluar la capacidad de la DvaCO₂ en relación a la diferencia de contenidos arterial y venoso mixto de oxígeno (DavO₂) para detectar hipoperfusión y anaerobiosis, a través de la correlación con un lactato mayor de 2 mmol/L. Se encontró que el mejor punto de corte para el índice DvaCO₂/DavO₂ es 1.4, con valores de sensibilidad de 79% y especificidad de 84% para predecir hiperlactatemia (VPP 86% y VPN 80%, $r = 0.57$). La sobrevida a un mes fue significativamente mayor cuando el índice DvaCO₂/DavO₂ fue menor de 1.4 en su primer determinación [3].

El sustento teórico del índice DvaCO₂/DavO₂ se basa en el aumento en la producción de CO₂ (VCO₂) durante estados de hipoperfusión tisular, el cual supera al consumo de oxígeno (VO₂), y por lo cual se altera la relación VCO₂/VO₂, que en condiciones fisiológicas se mantiene alrededor de 0.8. Cuando esta relación supera el punto de corte de 1.4 a expensas de un mayor incremento en la VCO₂, se asocia un estado de hipoperfusión en el cual la producción adicional de CO₂ no puede ser eliminada debido a una disminución del flujo tisular y tiende a incrementarse.

La VCO₂ es el producto del GC y la diferencia de presiones de CO₂. El VO₂ es el producto del GC y la diferencia del oxígeno entre la sangre venosa y arterial. Se pueden eliminar los elementos de gasto cardiaco y con ello sólo nos quedan las causas asociadas a hipoperfusión tisular. Al incluir como denominador la diferencia de contenidos de oxígeno, se incluye el factor de

extracción de oxígeno y se intenta excluir las causas de incremento de CO₂ secundarias a hipoxemia, en las cuales la producción de CO₂ es secundaria a anaerobiosis por bajo aporte de oxígeno.

Dentro de las críticas al primer estudio de Mekontso-Dessap [3], la principal se enfoca en haber empleado al lactato como marcador de hipoperfusión tisular, cuando está bien descrito en la literatura que un lactato mayor de 2 mmol/L no excluye otras causas que impiden la depuración de lactato o que alteran su producción por otros mecanismos. A pesar de ello, el área bajo la curva ROC del índice DvaCO₂/DavO₂ para predicción de hiperlactatemia fue 85% vs. 75% para la DvaCO₂ y vs. 49% para la SvO₂ [3].

Más de 10 años tardaron los estudios en dar seguimiento a este primer planteamiento del índice DvaCO₂/DavO₂, y fue en 2013 cuando Monnet y Teboul evaluaron este parámetro (a través de parámetros de gasometría arterial y venosa central) en pacientes con falla hemodinámica, como predictor de incremento en el VO₂ tras administración de volumen. Encontraron que poco más de la mitad de la mitad de los pacientes respondedores a volumen también incrementaron el consumo de O₂ y fueron los pacientes con mayor nivel de lactato sérico y con una DvaCO₂/DavO₂ mayor de 1.8 [4].

Otro estudio encontró que en pacientes de choque séptico, un punto de corte de 1.4 para la DvaCO₂/DavO₂ mostró sensibilidad de 80% y especificidad de 75% para predecir una depuración de lactato >10% una vez finalizada la reanimación del paciente (TAM>65 mmHg y SvO₂>70%). Valores por arriba de ese punto de corte se asociaron con poca probabilidad de depuración ulterior del lactato [5].

Al combinar la DvaCO₂/DavO₂ con el valor del lactato se ha encontrado una asociación positiva para predecir mortalidad. Ospina-Tascon encontró que

un lactato >2 mmol/L y una $DvaCO_2/DavO_2 >1$ a las 6 horas de reanimación, se asoció con un peor puntaje de SOFA a las 24 horas y una mayor mortalidad a 28 días [6]. Este estudio utilizó los valores de los contenidos arterial y venoso de CO_2 , en lugar de la diferencia entre presiones parciales arterial y venosa de CO_2 , y sin embargo tampoco aportó mayor información con los parámetros iniciales, sino que aparecieron una vez iniciadas las maniobras de reanimación.

En 2016, en un estudio de pacientes séptico de población china, se estableció un punto de corte de 1.23 como el mejor predictor de depuración de lactato $>10\%$ a las 8 horas de reanimación [30].

Sólo un estudio ha demostrado que la $DvaCO_2/DavO_2$ es un mejor marcador de metabolismo anaerobio que el propio lactato en pacientes choque séptico. Al igual que Monnet lo había hecho previamente, Mallat en 2016 evaluó la capacidad de los índices $CvaCO_2/DavO_2$ y $PvaCO_2/DavO_2$, así como el lactato y la SvO_2 para predecir presencia de metabolismo anaerobio a través de incremento en el VO_2 posterior a incrementar la DO_2 por medio de un reto de líquidos a pacientes en choque séptico. En estos 98 pacientes ambos índices mostraron curva área bajo la curva ROC al ingreso de 96% para predecir un incremento en VO_2 en pacientes respondedores a volumen. El lactato mostró curva una menor área bajo la curva ROC de 47.5% [31]. La principal diferencia respecto al estudio inicial de Monnet, fue el tipo de población, al evaluarse población con falla hemodinámica en general, contra la población de pacientes sépticos en el estudio de Mallat, encontrando éste último que la $DvaCO_2/DavO_2$ es un mejor marcador que el propio lactato para predecir hipoxia tisular.

2.5 Aplicaciones actuales

Desde 1995 de forma experimental se demostró que un incremento en el coeficiente respiratorio podía ser utilizado como marcador de hipoxia tisular global [32].

El principal valor de la $DvaCO_2/DavO_2$ ha sido propuesto dentro de la población séptica para identificar a los pacientes en los cuales persiste hipoxia tisular y puede ser empleado como subrogado del lactato en lugares donde la medición del lactato no está disponible. En $DvaCO_2/DavO_2$ acompañándose de lactato menor de 2 mmol/L nos indicaría que la reanimación es óptima y se debe comenzar a disminuir el aporte de soluciones. Si cualquiera de estos dos parámetros está incrementado debemos valorar hasta ese momento el valor de la SvO_2 y no antes, ya que su sensibilidad para hipoperfusión tisular es muy baja, como se demostró en los estudios descritos en las secciones anteriores.

De acuerdo con el algoritmo propuesto en la figura 3, ante un lactato incrementado o una $DvaCO_2/DavO_2$ durante la reanimación de un paciente, si la SvO_2 está por debajo de 70%, se requiere incrementar la DO_2 . En el caso de una $DvaCO_2$ menor de 6 mmHg el problema puede ser SaO_2 o disminución en la hemoglobina, pero si la $DvaCO_2$ está alterada el problema es necesidad de incrementar gasto cardiaco, que puede ser respondedor o no respondedor a volumen.

Finalmente, cuando la SvO_2 está por arriba de 70%, con $DvaCO_2/DavO_2$ o lactato elevados, la presencia de una $DvaCO_2$ menor de 6 mmHg implica que existen alteraciones en la microcirculación o alteraciones mitocondriales que impiden una adecuada extracción y utilización del aporte de oxígeno [33].

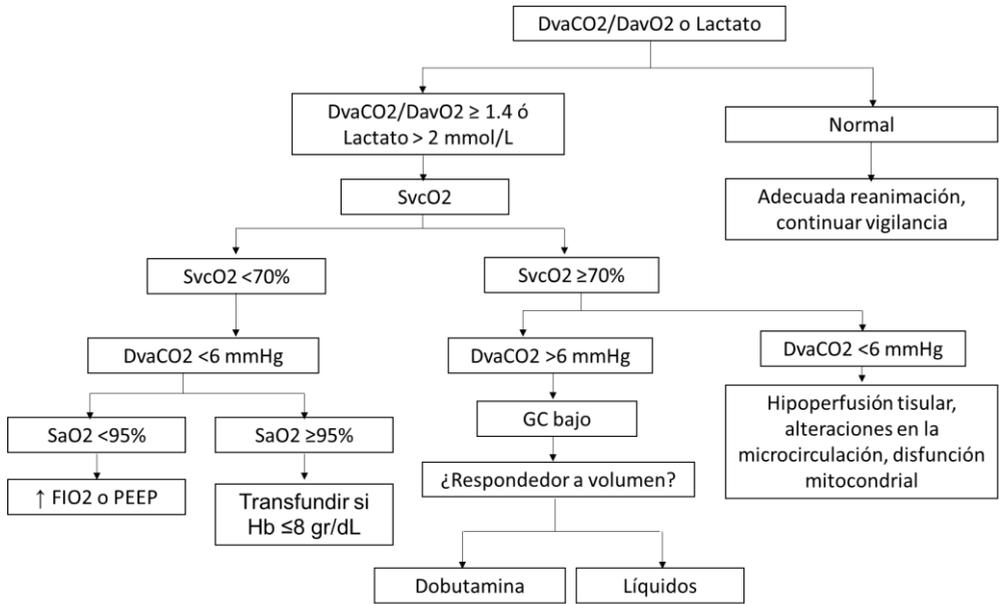


Figura 3: Algoritmo de abordaje de un índice DvaCO₂/DavO₂ elevado o hiperlactatemia durante la reanimación de un paciente crítico.

3. JUSTIFICACIÓN

Teóricamente, la $DvaCO_2/DavO_2$ es un marcador de importante valor en los pacientes con falla hemodinámica que requieren reanimación, sin embargo no todos los pacientes en estado de choque son iguales, algunos requieren manejo con volumen, mientras que otros no son candidatos a una administración hídrica pues no incrementan la disponibilidad de oxígeno y por otro lado pueden desencadenar sobrecarga de volumen y congestión de la vasculatura pulmonar cuando coexiste con deterioro de la función cardíaca.

A pesar de ser un prometedor marcador para discriminar a los pacientes que se benefician de reanimación, los resultados no han sido claramente concluyentes para poder sustituir el valor del lactato, con sus limitantes que éste último también presenta. Lo más importante es que en realidad no existe un número muy grande de artículos que hayan explorado su capacidad predictiva al término de la reanimación para decidir cuando ha concluido esta fase terapéutica.

Existen múltiples estudios sobre la reanimación de pacientes utilizando la diferencia veno-arterial de CO_2 ($DvaCO_2$), pero en el caso del índice $DvaCO_2/DavO_2$, al consultar la literatura sólo tenemos registrados en el motor de búsqueda de PUBMED de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, un total de 10 artículos [4,5,6,30,31,34,35,37] incluyendo 2 estudios retrospectivos [3,36], la mayoría en poblaciones de pacientes sépticos [5,6,30,31,34,36,37], tratando de demostrar la utilidad de guiar la reanimación de los pacientes con este parámetro, sin embargo en muchas ocasiones la causa de la falla hemodinámica no es suficientemente clara para confirmar o excluir una causa séptica, sobre todo en los casos de choque de etiología mixta. En estos casos no está claro si la $DvaCO_2$ ayuda a determinar en qué casos el paciente

no se beneficiará de continuar con la reanimación y en cuáles de ellos la mortalidad estaría incrementada.

Dentro de la literatura hispanoamericana, sólo contamos con un estudio prospectivo, liderado por investigadores mexicanos, en una muestra muy limitada de 26 pacientes, en los cuales el punto de corte de la DvaCO₂ fue 1.4 como parámetro asociado a mortalidad, aunque ellos no encontraron relación con el lactato [34].

Existe un gran campo de oportunidad para investigar el valor pronóstico de la DvaCO₂ en población hispana, específicamente mexicana, sobre todo en otro tipo de población diferente a los pacientes sépticos, en los cuales se conoce que puede coexistir un gasto cardiaco incluso incrementado en presencia de hipoxia tisular.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué valor tiene el índice $DvaCO_2/DavO_2$ como marcador de reanimación en el paciente crítico?

6. HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación

- H_i : El índice $DvaCO_2/DavO_2$ puede predecir mortalidad y funcionar como marcador de éxito en la reanimación de pacientes críticos.

Hipótesis Nula

- H_0 : El índice $DvaCO_2/DavO_2$ no predice mortalidad ni es un marcador de éxito en la reanimación de pacientes críticos.

7. OBJETIVOS

Objetivo Principal

- Estimar la capacidad predictiva de la DvaCO₂/DavO₂ para guiar la reanimación y medir la mortalidad del paciente crítico al inicio del monitoreo, 24 y 48 horas.

Objetivos Secundarios

- Establecer la correlación entre los parámetros de gasometría venosa con la DvaCO₂
- Identificar la capacidad de los parámetros gasométricos y sus combinaciones para predecir mortalidad y lactato >4 mmol/L al ingreso, a las 24 y a las 48 horas.
- Establecer la utilidad clínica de diferentes puntos de corte para la DvaCO₂/DavO₂.

8. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo observacional conducido en una unidad de terapia intensiva de adultos posterior a la aprobación por el comité de ética local (Centro Médico ABC, Cd de México) identificando los pacientes que estuvieron monitorizados con catéter de arteria pulmonar mediante mediciones de gasto cardiaco y con monitoreo de valores de CO₂ arterial y venoso.

Se identificaron los cambios en las variables hemodinámicas de estos pacientes durante la reanimación y al finalizar ésta, así como el uso de soporte vasopresor y como desenlaces se registraron los días de estancia en la UCI.

Pacientes

Se incluyeron pacientes ingresados en la unidad de Terapia Intensiva, en quienes por su patología de base tuvieron registro de colocación de catéter de oclusión de la arteria pulmonar o catéter venoso central y hayan sido registrada la evolución de sus variables hemodinámicas en las hojas de monitoreo hemodinámico bajo el formato institucional, en el periodo de tiempo comprendido desde 2010 hasta 2017.

Los criterios de exclusión fueron: falla hepática definida de acuerdo con la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), lisis tumoral, uso de biguanidas, crisis convulsivas durante el internamiento, intoxicación por alcoholes orgánicos o salicilatos, embarazo, menores de 18 años y estatus pre-

mortem. Los criterios de eliminación fueron aquellos casos en los cuales el expediente estuviera incompleto o el paciente hubiera fallecido antes de las 48 horas o antes de finalizar el periodo de reanimación hemodinámica.

Mediciones

El cálculo del gasto cardiaco reportado se debió haber obtenido por técnica termodilución mediante valores obtenidos a través del uso de catéter de Swan-Ganz colocado en la arteria pulmonar o por sistema de monitorización continua de gasto cardiaco mediante el sistema Vigileo. En ciertos casos se pudo realizar termodilución transpulmonar mediante el sistema EV1000 utilizando un catéter venoso central y un catéter Volume View (Edwards).

Los niveles de lactato arterial y venoso, así como el valor de saturación venosa de oxígeno se obtuvieron por mediciones del analizador de gases ABL800 Flex (Radiometer Medical ApS, Copenhague, Dinamarca).

La DvaCO₂ fue calculada como la diferencia entre la presión parcial venosa de dióxido de carbono y la presión parcial arterial de dióxido de carbono.

La concentración arterial de O₂ y la concentración venosa mixta de O₂ serán calculadas como: $(Hb \cdot 1.34 \cdot SO_2) + (PO_2 \cdot 0.0031)$.

La diferencia Ca-vO₂ se calculó por la fórmula CaO₂-CvO₂.

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Realizamos estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central y de dispersión, las variables categóricas expresadas como medidas de frecuencia absoluta y relativa y las variables lineales como media y desviación estándar (DE) o mediana con rangos intercuartilares (RIQ) de acuerdo a la distribución.

La estadística inferencial incluye el uso de pruebas de hipótesis para evaluar variables lineales fueron la prueba de T de Student para muestras independientes y muestras relacionadas. Las variables categóricas fueron analizadas con prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Las mediciones seriadas se analizaron como deltas con sus medias no estandarizadas y el cálculo de la magnitud del tamaño del efecto mediante la d de Cohen con los siguientes puntos de corte a considerar: ≤ 0.2 , ≥ 0.5 y ≥ 0.8 pequeño, moderado y grande, respectivamente. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas será considerado significativo.

La paquetería estadística STATA SE versión 11.1.

10. RESULTADOS

Se incluyeron 111 pacientes con edad promedio de 70 (DE+/- 11.6) años. El 68.18 % varones y 31.8% mujeres, IMC de 26.9 +/- 5.1 kg/m², mediana de puntaje de Charlson de 5.9 (RIQ 4.6 - 8.1), mediana de SAPS II de 45 (RIQ 35 - 54). El resto de las características al ingreso se detallan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas al ingreso*

Características demográficas.	Media	Desviación estándar
Edad, años	70	12
Peso, kg	78	18
Sexo masculino, n (%)	75	68.18
IMC, kg/m ²	26.95	5.10
Índice de Charlson, puntaje	6.3	2.8
SAPS-II, puntaje	46	14
Parámetros hemodinámicos al ingreso		
FC, lpm	94	20
PAM, mmHg	79	15
PVC, mmHg	17	5
GC, L/min	4.6	2.1
IC, L/min/m ²	2.50	1.15
Vol Lat, ml	51.68	25.27
IVL, ml/m ²	27.74	13.03
RVS, d*s/cm ⁵	1219.31	549.32
IRVS d*s/cm ⁵ /m ²	2238.94	921.93

VARIABLES ASOCIADAS A MORTALIDAD

Las variables clínicas que se asociaron a mortalidad fueron: mayor puntaje de SAPS-II (41 ± 13 vs. 55 ± 11 , $p < 0.001$), menor IVL (29.6 ± 1.34 vs. 24.36 ± 2.44 , $p = 0.04$) y menor IRVS (2744.41 ± 1141.44 vs. 1961.3 ± 629.1 , $p < 0.001$) como se especifica en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas al ingreso comparativas para mortalidad*

	Supervivientes (n=71)		Defunciones (n=39)		
Edad, años	69.9	11	70	12.9	0.7
Femenino, n (%)	25	71.4	10	28.6	
Masculino, n (%)	46	61.3	29	38.7	0.3
IMC	27.04	4.946	26.80	5.43	0.8
Índice Charlson	6.2	2.8	6.5	2.8	0.52
SAPS-II	41	13	55	11	<0.001
FC, lpm	93	20	96	20	0.46
PAM, mmHg	77	12	82	17	0.1
PVC	17	5	16	5	0.56
IC	2.62	0.8	2.28	1.56	0.12
IVL	29.6	1.34	24.36	2.44	0.04
IRVS	2744.41	1141.44	1961.3	629.1	<0.001

De las variables gasométricas y cálculos derivados que fueron significativamente mayores en el grupo de defunciones, destacan el lactato en todas sus mediciones, con valor al ingreso de 2.2 (DE \pm 2.0) vs 3.9 (DE \pm 3.2) $p=0.001$, lactato a las 24 horas 1.8 (DE \pm 1.3) vs 3.9 (DE \pm 3.4) $p<0.001$, lactato a las 48 horas 1.4 (DE \pm 0.7) vs 4.6 (DE \pm 3.1) $p<0.001$, así como el valor del índice DvaCO₂/DavO₂ a las 48 horas con valor de 1.1 (DE \pm 0.4) vs 1.6 (DE \pm 0.8) $p<0.001$ (**Tabla 3**).

Tabla 3. Parámetros gasométricos y cálculos derivados asociados a mortalidad*

	Supervivientes (n=71)		Defunciones (n=39)		P
SaO₂ (24)	1.0	0.0	1.0	0.0	0.005
DvaCO₂ (48)	3.9	1.3	9.2	2.0	<0.001
Lactato (0)	2.2	2.0	3.9	3.2	0.001
Lactato (24)	1.8	1.3	3.9	3.4	<0.001
Lactato (48)	1.4	0.7	4.6	3.1	<0.001
Delta Lact 24-0	-0.1	0.4	0.2	0.9	0.047
Delta Lact 48-24	-0.1	0.5	0.5	1.0	<0.001
Hg (0)	9.8	1.9	10.9	2.7	0.024
CcO₂ (0)	14.7	2.6	16.1	3.7	0.024
CvO₂ (48)	9.8	1.8	8.2	2.1	<0.001
%Ext O₂ (48)	28.1	8.6	41.4	9.9	<0.001
DvaCO₂ (48)	4.0	1.4	8.6	2.5	<0.001
DvaCO₂/DavO₂ (24)	1.9	1.4	1.4	0.7	0.039
DvaCO₂/DavO₂ (48)	1.1	0.4	1.6	0.8	<0.001

La medición de la DvaCO₂/DavO₂ de forma seriada fue similar en el grupo de pacientes que fallecieron comparados con supervivientes al ingreso. El

grupo de pacientes de defunciones no tuvo diferencias en las mediciones con significancia estadística tras 24 y 48 horas. El grupo de pacientes supervivientes tuvieron mejoría en el DvaCO₂/DavO₂ en los intervalos de Ingreso-48hrs y 24-48hrs (dCohen = 0.65), con una magnitud moderada (**Tabla 4**).

Tabla 4. Diferencia de medias para DvaCO₂/DavO₂ al ingreso, 24 y 48 horas.

Pares	Defunciones (n=39)			Supervivientes (n=71)			Tamaño del efecto (<i>d_{Cohen}</i>)
	Media	DE	p	Media	DE	p	
Δ Ingreso – 24 horas, media (DE)	0.48	1.74	0.088	0.142	1.68	.480	-0.19
Δ Ingreso – 48 horas, media (DE)	0.28	1.88	0.347	0.94	1.90	<0.001	0.34
Δ 24 – 48 horas, media (DE)	-0.20	0.077	0.113	0.80	1.48	<0.001	0.65

Correlación de parámetros gasométricos con determinaciones de lactato sérico

Los parámetros obtenidos de la gasometría venosa tuvieron correlación con el lactato al ingreso: ninguna. A las 24 horas: CvO2 ($r = -0.30$, $p = 0.005$); pvCO2/ CvO2 ($r = 0.19$, $p = 0.008$) y SvO2 ($r = -0.36$, $p = 0.0001$). Finalmente las 48 horas fueron los siguientes: DvaCO2/DavO2 ($r=0.51$, $p < 0.001$), CvO2 ($r = -0.35$, $p = 0.008$) y SVO2 ($r=-0.39$, $p < 0.001$) (**Tabla 5**).

Tabla 5a. Matriz de correlaciones de mediciones al ingreso					
	pvCO2	CvO2	pvCO2/ CvO2	SvO2	Lactato
DvaCO2/DavO2	0.185	0.008	0.029	0.37*	0.113
pvCO2		-0.079	0.41*	0.017	-0.186
CvO2			-0.773	0.63*	-0.126
pvCO2/ CvO2				-0.66*	0.013
SvO2					-0.101
* $p < 0.05$					

Tabla 5b. Matriz de correlaciones de mediciones a las 24 horas					
	pvCO2	CvO2	pvCO2/ CvO2	SvO2	Lactato
DvaCO2/DavO2	0.214*	0.086	0.059	0.32*	-0.007
pvCO2		0.002	0.639	-0.020	-0.146
CvO2			-0.711	0.70*	-0.30*
pvCO2/ CvO2				-0.53*	0.19*
SvO2					-0.36*
*p<0.05					

Tabla 5c. Matriz de correlaciones de mediciones a las 48 horas					
	pvCO2	CvO2	pvCO2/ CvO2	SvO2	Lactato
DvaCO2/DavO2 (48)	-0.07	- 0.20*	0.092	-0.05	0.51*
pvCO2 (48)		-0.01	0.60*	- 0.22*	-0.02
CvO2 (48)			-0.74*	0.62*	-0.25*
pvCO2/ CvO2_48				- 0.65*	0.17
SvO2 (48)					-0.39*
*p<0.05					

El rendimiento diagnóstico de la DvaCO2/CavO2 para discriminar mortalidad fue superior al evaluarse a las 48 horas $AUC_{48h} = 0.81$ (IC 95% 0.72 - 0.90) vs. $AUC_{basal} = 0.41$ (0.29 - 0.53) y $AUC_{24h} = 0.35$ (0.25 - 0.46), $p < 0.01$ (**Tabla 6 y Figura 1**).

La DvaCO2/DavO2 para discriminar lactato >4 mmol/L medidos al ingreso $AUC_{basal} = 0.46$ (0.3 - 0.62), $AUC_{24h} = 0.54$ (0.40 - 0.68) y $AUC_{48h} = 0.79$ (0.71 - 0.88) (**Tabla 7 y Figura 2**).

El análisis multivariado no reveló combinaciones de parámetros venosos con lactato superiores a la medición de lactato por sí sola, sin embargo, los parámetros venosos tuvieron mejor desempeño diagnóstico y correlación con lactato a las 48 horas comparados con otros momentos de la evolución.

Tabla 6. Capacidad de la Pv-aCO₂/Ca-vO₂ para discriminar mortalidad

	SEN	ESP	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC (IC 95%)*
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (0)	0.27	0.53	0.43	0.35	0.58	1.37	0.41 (0.29 - 0.53)
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (24)	0.29	0.55	0.51	0.33	0.68	1.26	0.35 (0.25 - 0.46)
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (48)	0.69	0.79	0.59	0.85	2.05	0.23	0.81 (0.72 - 0.90)

Sen: sensibilidad, Esp: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR: razón de verosimilitud, AUC: área bajo la curva.

*p<0.001

Figura 1. Capacidad de la Pv-aCO₂/Ca-vO₂ para discriminar mortalidad evaluada al ingreso, 24 y 48 horas.

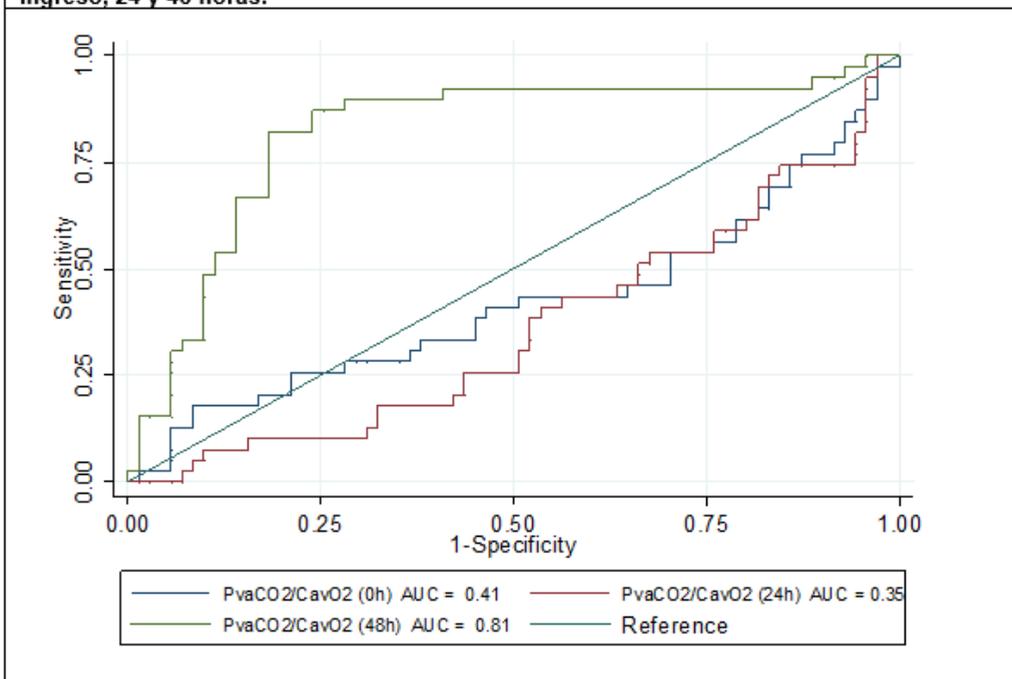
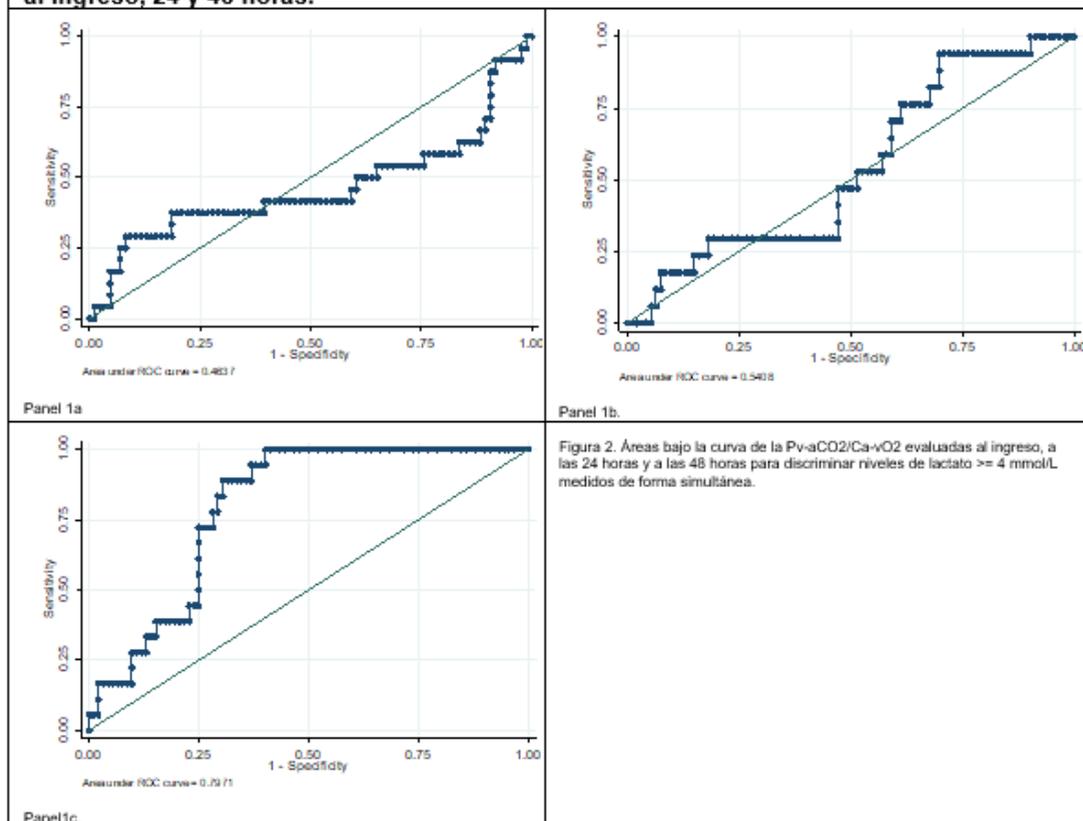


Tabla 7. Capacidad de la Pv-aCO₂/Ca-vO₂ para discriminar sujetos con lactato > 4mmol/L

	Sen	Esp	VPP	VPN	LR+	LR-	AUC
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (0)	0.17	0.72	0.45	0.39	0.63	1.14	0.46 (0.3 – 0.62)
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (24)	0.17	0.88	0.70	0.40	1.54	0.93	0.54 (0.40 – 0.68)
Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂ (48)	0.30	0.89	0.55	0.75	2.92	0.78	0.79 (0.71 – 0.88)

Sen: sensibilidad, Esp: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LR: razón de verosimilitud, AUC: área bajo la curva.

Figura 2. Capacidad de la Pv-aCO₂/Ca-vO₂ para discriminar sujetos con lactato > 4mmol/L al ingreso, 24 y 48 horas.



11. DISCUSIÓN

El presente estudio representa la “n” más grande estudiada en población latinoamericana, en pacientes con falla hemodinámica, para identificar el valor del índice $DvaCO_2/DavO_2$ durante la reanimación. En general se trata de una población que incluye pacientes con diagnóstico de choque séptico y pacientes con choque cardiogénico, con predominio de los primeros con un porcentaje de 70%. La mortalidad de 35% es alta, sin embargo coincide con otros los estudios donde se demuestra que el perfil de los pacientes en los cuales se toma la decisión de monitoreo hemodinámico avanzado, son poblaciones con morbilidad y mortalidad elevadas. Algunos estudios tienen incluso tasas de mortalidad más elevadas, como el estudio inicial que propuso este índice, liderado por Mekontso-Dessap, en el cual se incluyeron exclusivamente pacientes con catéter de flotación de arteria pulmonar, con una mortalidad de 71% a los 30 días, lo que nos habla de la mayor gravedad de su población, con 53% del total con diagnóstico de choque séptico [3].

El estudio de Trejo-Arteaga y cols. realizado también en población mexicana, sólo incluyó 28 pacientes, con una mortalidad global de 60%, sin embargo fue un estudio que únicamente determinó con muy bajo poder estadístico, que una relación $DvaCO_2/DavO_2$ mayor de 1.4 se asoció con una mortalidad de 82%, mientras que por debajo de dicho punto de corte la mortalidad se mantuvo en 33%. Este grupo de investigadores se enfocó sólo en un estudio descriptivo, y no encontraron correlación con los niveles de lactato ni se enfocaron en su utilidad como marcador de hipoperfusión tisular o reanimación [34].

En la tabla 3, incluimos el resultado de los parámetros gasométricos y los cálculos derivados, encontrando que la DvaCO₂ fue menor en el grupo de supervivientes en la determinación a las 48 horas, esto coincide con estudios previos [23], en nuestro caso reportando significancia estadística con una DvaCO₂ de 4 mmHg en el grupo de supervivientes vs. 9 mmHg en el grupo de mortalidad intrahospitalaria. Ospina-Tascón encontró que la mayor mortalidad corresponde al subgrupo de pacientes que ingresan con DvaCO₂ mayor de 6 mmHg y que persiste elevado después de la reanimación [23].

Este parámetro de forma aislada, la DvaCO₂, ha sido considerada un subrogado del gasto cardiaco, por su habilidad para mostrar el equilibrio entre el CO₂ que se produce a nivel tisular y el valor de CO₂ que se logra eliminar y pasa hacia la sangre arterial, ya que la eliminación del CO₂ en los alveolos normalmente no se altera por difusión. Sin embargo, este valor de la DvaCO₂ sólo es válida en pacientes sin alteraciones microcirculatorias, pues la disminución en el flujo tisular puede incrementar la DvaCO₂ en condiciones de gasto cardiaco normal o incrementado, como ocurre en la fase hiperdinámica de la sepsis.

Tanto el lactato como la depuración de lactato están asociados directamente con mortalidad, y para el caso de la DvaCO₂/DavO₂ el grupo de supervivientes presentó un valor de 1.1 a las 48 horas mientras que en el grupo de defunciones fue 1.6. Mekontso-Dessap [3], al igual que nuestra investigación, encontró una correlación positiva de la DvaCO₂/DavO₂ con lactato ($r=0.57$), pero fue un estudio que sólo realizó mediciones en un momento, y fue justamente en el momento de colocar el catéter de arteria pulmonar, es decir que los pacientes estaban subóptimamente reanimados y no sabemos si el nivel de lactato aun no había elevado a su valor máximo, pues se ha demostrado que el lactato es un buen marcador de hipoperfusión pero la desventaja de tardar más tiempo en

elevarse. Esto nos indica que la $DvaCO_2/DavO_2$ se adelanta al diagnóstico y por ello nosotros encontramos correlación entre ambos parámetros en el momento que se hubo concluido el periodo de reanimación, a las 48 horas.

Respecto al rendimiento del índice $DavCO_2/DavO_2$ para discriminar mortalidad y lactato mayor de 4 mmol/L a las 48 horas, encontramos aceptables valores de área bajo la curva ROC, con valores de 0.81 (IC 95% 0.72 - 0.90) y 0.79 (0.71 – 0.88), respectivamente. Al respecto, Mesquida ya había diseñado un estudio donde se medía la $DvaCO_2/DavO_2$ a las 24 horas de concluida la reanimación y encontraron que era un buen predictor de depuración de lactato, con un área bajo la curva ROC de 0.82 [5].

También se han reportado estudios donde se demostró que el uso conjunto de ambos parámetros, permite obtener mejores resultados. Ospina-Tascón [6] encontró que los pacientes con $DvaCO_2/DavO_2 > 1.0$ y lactato mayor de 2 mmol/L durante fases tempranas de la reanimación se asociaban a una mayor mortalidad. Nosotros damos un mayor valor a la posibilidad de utilizar el índice $DvaCO_2/DavO_2$ para incluso llegar a reemplazar el lactato sérico, pues aunque este último es un parámetro que hoy en día está disponible de forma rápida en muchos equipos de gasometría, en los países en vías de desarrollo muchos equipos no son nuevos y no incluyen dicho parámetro, y además requieren reactivos adicionales y representan costos extra. El índice $DvaCO_2/DavO_2$ podría sustituir al lactato, sobretodo después de concluida la reanimación, disminuyendo los costos en el seguimiento.

En ciertos hospitales de nuestro país la situación es muy similar, si logramos difundir el uso correcto de este índice podemos identificar a los pacientes que a pesar de haber concluido la reanimación, estarán asociados a

buen pronóstico, sin la desventaja del lactato que puede permanecer elevado por causas no asociadas a metabolismo anaerobio.

Nuestro estudio indica que este índice puede ser útil como guía de optimización de dicha reanimación, sin encontrar mayor beneficio cuando se continua la administración de soporte en los casos que persisten con un valor de $DvaCO_2/DavO_2$ mayor de 1.4 después de las 48 horas del inicio del choque.

Respecto a la valoración de metabolismo anaerobio, Monnet [4], Du [35] y Mallat [31], tienen publicados los únicos estudios donde se ha valorado un incremento en la VO_2 en pacientes respondedores a volumen, y fueron los únicos hasta ahora que habían reportado que la $DvaCO_2/DavO_2$ es un buen marcador de hipoperfusión y metabolismo anaerobio demostrando la mejoría en el índice y en la mortalidad tras la optimización de la DO_2 , y a su vez ambos encontrando correlación con el lactato sérico, y no así con el valor de la SvO_2 . Estos estudios utilizaron valores elevados del índice $DvaCO_2/DavO_2$ para identificar los casos de los pacientes que incrementarían su VO_2 una vez optimizada la DO_2 , es decir antes de concluir la reanimación.

Por otra parte, He y cols. encontraron que en pacientes con reanimación concluida y con $DvaCO_2/DavO_2$ menor de 1.23 se asociaban con depuraciones de lactato, sin embargo aquellos con valores de $DvaCO_2/DavO_2$ por arriba de este corte no eran depuradores de lactato a las 8 horas, aunque no reportaron su correlación con mortalidad [30]. Otro estudio al respecto, continuó la misma línea de investigación y demostró que aquellos pacientes con $DvaCO_2/DavO_2$ persistentemente elevada y lactato >2 mmol/L tras la reanimación, incrementaba la mortalidad a 28 días hasta 71%, mientras que una $DvaCO_2/DavO_2$ debajo de 1.4 y lactato <2 mmol/L se asoció con el mejor pronóstico y mortalidad de sólo 23.1% [36].

El estudio que presentamos, aunque es retrospectivo, pudo reproducir algunos resultados de estos estudios previos, principalmente en el análisis a las 48 horas, tiempo tras la reanimación que no había sido evaluado previamente. Además resultó ser un mejor marcador para discriminar lactato mayor de 4 mmol/L, con un área bajo la curva ROC de 0.79.

Es importante recalcar el uso de algoritmos diseñados para optimizar el valor pronóstico del índice $DvaCO_2/DavO_2$. Es un parámetro que no ha demostrado correlación con gasto cardiaco directamente, pues aunque el gasto cardiaco puede conllevar a hipoperfusión tisular, no es capaz de discriminar los pacientes con bajo gasto, pues en estados de choque séptico se ha demostrado que incluso pacientes con estado hiperdinámico y gasto cardiaco elevado, puede coexistir una relación $DvaCO_2$ mayor de 6 o un índice $DvaCO_2/DavO_2$ mayor de 1.4, por efecto de hipoperfusión a nivel tisular, y asociado a disfunción mitocondrial.

El verdadero poder predictivo de este índice se encuentra en pacientes ya reanimados, o en pacientes en los cuales la SvO_2 es normal o alta, pero con sospecha de un estado de hipoperfusión, incrementando su poder cuando se utiliza junto con los niveles de lactato. He y cols. describieron el valor predictivo de la $DvaCO_2/DavO_2$ en pacientes sépticos con SvO_2 mayor de 80% y con un punto de corte de 1.6 encontraron una sensibilidad de 83% y especificidad de 63% para mortalidad [37]. Como se muestra en la figura 3, un índice $DvaCO_2/DavO_2$ elevado, con $SvcO_2$ normal o alto requiere valoración de la $DvaCO_2$, si está elevado se puede considerar bajo gasto cardiaco, pero si la $DvaCO_2$ es baja se debe enfocar el problema en alteraciones de la microcirculación, pues para que exista esta combinación con $DvaCO_2$ menor de 6 mmHg, se requeriría una diferencia $DavO_2$ aún más baja, lo cual implica una extracción de oxígeno disminuida o alteraciones mitocondriales.

Dentro de las limitaciones del índice $DvaCO_2/DavO_2$, al igual que la $DvaCO_2$ su principal problema es el hecho que la relación entre la PCO_2 y el contenido de CO_2 no es lineal, estando influenciada por el efecto Haldane (en caso de disminución de la saturación de O_2 de la hemoglobina), el grado de acidosis metabólica y el nivel de hematocrito.

Por otro lado, para poder asumir que dicho contenido de CO_2 es un subrogado de la VCO_2 en el cálculo del coeficiente respiratorio VCO_2/VO_2 , debemos tener en cuenta que esto sólo es válido en condiciones de flujo estable, pues en estados de hipoperfusión la producción de CO_2 puede ser sobreestimada, cuando lo que está ocurriendo es un efecto de “lavado lento de CO_2 ”. Por otro lado, la producción de CO_2 anaerobio, es menor el producido en condiciones aeróbicas, por lo que no esperamos que incremente por producción sino por estancamiento y disminución del flujo tisular, más de no del gasto cardiaco, el cual como se explicó, no siempre van de la mano [38].

Otro punto está en relación con el uso de vasopresores, pues el empleo de altas de dosis de los mismos se asocia con vasoconstricción sistémica y disminución global del flujo, con una producción adicional de lactato a nivel mesentérico y produciéndose un estado de disoxia [38].

Para mantener un estado estable y una relación adecuada entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 , recordemos que el coeficiente respiratorio se establece alrededor del valor de 0.8, para ello se requiere que el gasto cardiaco sea normal y en segundo lugar que ese gasto cardiaco se acompañe de un adecuado flujo microcirculatorio [20]. En los pacientes de choque cardiogénico puro, la utilidad de la $DvaCO_2/DavO_2$ es más efectiva para monitorizar el gasto cardiaco, que en los pacientes sépticos, pues estos últimos suelen tener alteraciones en microvasculares de forma casi obligada [35].

Nuestro estudio encontró también otro aporte estadístico importante, encontramos que la depuración o normalización de los valores del índice $DvaCO_2/DavO_2$, la cual nunca había sido reportada en estudios previos, mostró una disminución de las 24 a las 48 horas de 0.8 en los supervivientes, mientras que contrariamente incrementó 0.2 en los no supervivientes, con un valor estadísticamente significativo, lo que nos habla de la importancia de vigilar de forma seriada el cambio en la $DvaCO_2$ para predecir este desenlace.

Finalmente hay que destacar la importancia de una adecuada interpretación de dicho índice, lo cual no es sencillo y resulta más complicado cuando recordamos que tenemos múltiples variables involucradas, para ello el uso de algoritmos diagnósticos, sobre todo en los pacientes en reanimación o con niveles de SvO_2 normales o altos, nos permiten hacer un mejor uso discriminatorio de los pacientes que presentan hipoperfusión tisular, y nos permite en ocasiones sustituir el uso de lactato, y en otras apoyarnos para discriminar la causa de una hiperlactatemia persistente. El algoritmo de Mallat [33] es una herramienta útil y nos ayuda a comprender mejor la utilidad del índice $DvaCO_2/DavO_2$ así como su valor pronóstico. En nuestro estudio encontramos justamente el valor de este índice en pacientes al final de la reanimación y encontramos correlación con la mortalidad. Además agregamos valor a un nuevo concepto, tras encontrar que la disminución de $DvaCO_2/DavO_2$ desde un valor inicialmente alto a un valor por debajo de 1.4, se asoció con mejoría en la supervivencia.

12. CONCLUSIONES

Al valorar el éxito de la reanimación del paciente crítico en estado de choque de etiología séptica o cardiogénica, ante la persistencia a las 48 horas de un índice $DvaCO_2/DavO_2$ elevado (por arriba del punto de corte 1.4), la probabilidad de depuración de lactato es baja.

La persistencia de la $DvaCO_2/DavO_2$ elevada a las 48 horas tiene buena capacidad para discriminar mortalidad intrahospitalaria y persistencia de lactato mayor de 4 mmol/L.

La disminución de la $DvaCO_2/DavO_2$ entre las mediciones a las 24 y 48 horas se asocia con buen pronóstico de supervivencia, de forma contraria el incremento entre las mediciones de $DvaCO_2/DavO_2$ entre las 24 y 48 horas se asocia con mortalidad elevada.

La $SvcO_2$ no es un buen marcador de éxito en la reanimación del paciente en estado de choque, no se asocia con mortalidad, con hipoperfusión tisular y sólo se asocia débilmente con el nivel de lactato a las 48 horas.

La diferencia venoarterial de CO_2 puede asociarse a hipoperfusión tisular o a un estado de bajo gasto cardíaco, sin embargo su principal papel deberá retomarse a través del uso de algoritmos como el presentado para discriminar estados de alteración microcirculatoria, sin la necesidad de requerir dispositivos de monitoreo invasivo avanzados.

Parece haber un déficit de información sobre la correcta utilización de los índices de perfusión descritos, ya que su interpretación es compleja y requiere de la

comprensión de los mecanismos fisiológicos involucrados en el equilibrio entre el aporte/consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Marik, PE, "Less is more": The new paradigm in critical care. En: Evidence-based Critical Care, Third edition. 2015, pp 7-8.
2. Adrogué HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. *N Engl J Med* 1989; 320: 1312-1316.
3. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Teboul JL, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 272–277.
4. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Teboul JL, 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.
5. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, 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. *Critical Care* 2015; 19:126.
6. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez 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: 796–805.
7. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42: 2118–2125.
8. Rimachi R, de Carvahlo FB, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL, de Backer D. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 427-432.
9. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al: Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670–1677.

10. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 2014; 17: 76–100.
11. Hui S, Ghergurovich JM, Morscher RJ, Jang C, Rabinowitz JD, et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate. *Nature* 2017; 551: 115-118.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et al. Early-goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
13. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, goal-directed therapy for septic shock – a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2223-2234.
14. van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M, et al. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal – a yet unfinished puzzle. *Critical Care* 2011; 15(5): 232.
15. Nebout S, Pirrachio R. Should we monitor ScvO₂ in critically ill patients? *Cardiol Res Pract* 2012: 370697.
16. Durkin R, Gergits MA, Reed FR, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care* 1993; 8(4): 217-221.
17. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med* 1998; 26(6): 1007-1010.
18. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; 31: 818-822.
19. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, 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.
20. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med* 2016; 42(11): 1801-1804.

21. Futier E, Teboul JL, Vallet B. How can we use tissue carbon dioxide measurement as an index of perfusion? J.-L. Vincent (ed.), *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2011: 366-374.
22. Dres M, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO₂ venous-arterial difference. *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 367-374.
23. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutierrez A, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Critical Care* 2013; 17: R294.
24. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, et al. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1034-1039.
25. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, 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.e1–1110.e5
26. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Vallet B, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care* 2010, 14: R193.
27. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:371–380.
28. Lamsfus-Prieto JA, de Castro-Fernández R, Hernández-García AM, Marcano-Rodríguez G. Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2016; 63(4): 220-230.
29. Mallat J, Vallet B. Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock. *Minerva Anesthesiologica* 2015; 81(4): 419-425.
30. He H, Lie D, Long Y, Wang XT. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care* 2016; 31: 76–81.
31. Mallat J, Lemyze M, Meddour M. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care* 2016; 6:10.

32. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med* 1995; 23: 545-552.
33. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, et al. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016; 5(1): 47-56.
34. Trejo-Arteaga A, Martínez-Zubieta R, Cerón-Díaz UW, Sagardia-Serrudo L. Relación de la diferencia de presión venoarterial de dióxido de carbono sobre contenido arteriovenoso de oxígeno ($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) versus lactato como marcadores pronóstico en pacientes en estado de choque. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2016; 30(2): 119-126.
35. Du W, Long Y, Wang XT, Liu DW. The use of the ratio between the veno-arterial carbon dioxide difference and the arterial-venous oxygen difference to guide resuscitation in cardiac surgery patients with hyperlactatemia and normal central venous oxygen saturation. *Chinese Medical Journal* 2015; 128(10): 1306-1313.
36. Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang X, et al. Persistent hyperlactatemia-high central venous-arterial carbon dioxide to arterial-venous oxygen content ratio is associated with poor outcomes in early resuscitation of septic shock. *Am J Emerg Med*. 2017; 35(8): 1136-1141.
37. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B. The prognostic value of central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio in septic shock patients with central venous O₂ saturation >80%. *Shock* 2017; 48(5): 551-557.
38. Jakob SM, Groeneveld ABJ, Teboul-JL. Venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ difference ratio as a resuscitation target in shock states? *Intensive Care Med* 2015; 41: 936-938.