

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

LA MEDICIÓN DEL COCIENTE ENTRE LA DIFERENCIA ARTERIO-VENOSA DE CO<sub>2</sub> PARA LA DIFERENCIA ARTERIO-VENOSA DE O<sub>2</sub> COMO PREDICTOR DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN EL PACIENTE CON CHOQUE SÉPTICO, EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN Y HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE LA CIUDAD DE QUITO EN EL PERÍODO 2018 – 2019.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA CRÍTICA Y TERAPIA INTENSIVA

ALEX WLADIMIR GUAYTA VALLADARES

LUIS GEOVANNY IMBA CASTRO

DIRECTOR

DR LUIS GUSTAVO PAREDES

TUTORA METODOLÓGICA

DRA. AMPARO HERRERA

QUITO, 2019

## AGRADECIMIENTO

Durante éstos años nuestro conocimiento fue creciendo al igual que nuestro reconocimiento a las personas que estuvieron a nuestro lado, empujandonos a ser mejores y no permitiendonos desistir, ayudándonos a construir un camino de esfuerzo y sacrificio a cada paso.

Queremos agradecer a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, por cuyas aulas transitamos durante cuatro años y nos regalo momento académicos y de compañerismo tan especiales que siempre los llevaremos en nuestros corazones a Luis, Rocío, Nelson y Luz nuestros padres personajes escondidos en nuestro diario vivir que silenciosa y atentamente siguieron cuidando de nosotros, a Gaby y Dianita, milagros de Dios en nuestras vidas que estuvieron a nuestro lado en los momento difíciles y nos apoyaron para no rendirnos jamás.

Al Dr. Gustavo Paredes por avivar la llama del conocimiento y hacernos entender la exigencia que una Unidad de Cuidados Intensivos demanda.

Gracias a DIOS por poner a todas estas personas en nuestro camino y a muchas más que no han podido ser nombradas, todo nuestro trabajo y esfuerzo es por ustedes y para ustedes.

*“SER MÁS, PARA SERVIR MEJOR”*

*San Ignacio de Loyola*

ALEX W GUAYTA V

LUIS G IMBA C

## **DEDICATORIA**

Dedicado para Diana, Gabriela y Natalia, fuente de inspiración y nuestro soporte siempre.

## CONTENIDOS

### Tabla de contenido

<b>PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR.....</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>2</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>3</b>
<b>CONTENIDOS.....</b>	<b>4</b>
<b>AUTORES.....</b>	<b>7</b>
<b>TUTOR DE LA DISERTACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>9</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
a. Principal:.....	13
b. Secundarios:.....	13
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>14</b>

<b>CAPITULO II</b> .....	<b>15</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO III</b> .....	<b>20</b>
<b>METODOLOGÍA</b> .....	<b>21</b>
c. Operacionalización de variables.....	21
d. Muestra: .....	23
e. Tipo de estudio.....	24
f. Criterios de inclusión:.....	24
g. Criterios de exclusión .....	24
h. Procedimiento de recolección de información .....	25
i. Plan de análisis de datos: .....	26
<b>ASPECTOS BIOÉTICOS</b> .....	<b>26</b>
<b>ASPECTOS ADMINISTRATIVOS</b> .....	<b>28</b>
j. Recursos necesarios .....	28
k. Cronograma de trabajo: .....	29
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	<b>30</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN</b> . .....	<b>34</b>
<b>CONCLUSIONES</b> . .....	<b>36</b>
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>36</b>
<b>LIMITACIONES</b> . .....	<b>37</b>

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 38**

Índice de Tablas

Tabla 1. Datos Demográficos \_\_\_\_\_ 31

Tabla 2. Prueba de Chi-Cuadrado \_\_\_\_\_ 32

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Curva ROC \_\_\_\_\_ 33

## AUTORES

NOMBRE	TÍTULO	INSTITUCIÓN
Guayta Valladares Alex Wladimir	Médico postgradista de la Especialización de Medicina Crítica y Terapia Intensiva	PUCE
Imba Castro Luis Geovanny	Médico postgradista de la P Especialización de Medicina Crítica y Terapia Intensiva	PUCE

Dirección de correo electrónico de los autores:

1. [alex\\_guayta2@hotmail.com](mailto:alex_guayta2@hotmail.com)
2. [l\\_geo77@hotmail.com](mailto:l_geo77@hotmail.com)

## TUTOR DE LA DISERTACIÓN

NOMBRE	TÍTULO	INSTITUCIÓN
Luis Gustavo Paredes	Médico Especialista en Medicina Crítica, <b>Director De</b> <b>La Disertación</b>	Pontificia Universidad Católica del Ecuador

## LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Intervención clínico– quirúrgica para mejorar la toma de decisiones clínicas y el proceso de atención médica.

## RESUMEN

**Introducción:** La monitorización de la perfusión tisular ha sido una pregunta hecha por los intensivistas durante décadas ya que una aproximación más exacta de la cantidad de oxígeno que aportamos a la célula y de esta cantidad, que porcentaje es aprovechado, puede hacer que podamos atenuar la cantidad de daño orgánico. (Chin & Huang, 2005); en tal sentido la prevención, detección y corrección de la hipoxia tisular es un objetivo primario en el paciente crítico (Dres, Monnet, & Teboul, 2012).

El cociente derivado de la diferencia de anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>) arterial y venoso ( $\Delta$ CO<sub>2</sub>) sobre la diferencia arterio - venosa de oxígeno (O<sub>2</sub>) (DAVO<sub>2</sub>), ha demostrado tener el potencial de reflejar el metabolismo anaerobio y así ayudar no solo a predecir la dependencia de VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>, sino reflejar también un pronóstico desfavorable (Perner et al., 2016) (Mekontso-Dessap et al., 2002)(Mesquida et al., 2015).

**Objetivo:** Se analizó la asociación entre un cociente respiratorio mayor a 1 y su repercusión sobre la severidad y mortalidad.

**Métodos:** El tamaño de muestra estuvo definido por la cantidad de pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque séptico, cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión, se recolectaron las variables demográficas de cada paciente, los valores de gasometría arterial y venosa para el cálculo del cociente, así como otras medidas de perfusión tisular.

**Resultados:** Formaron parte del estudio 271 pacientes de los cuales el 47.2% (128) fueron de sexo masculino y el 52.8% (143) fueron de sexo femenino, la media de edad alcanzo los 67.8 años para hombres y 61.4 para mujeres; los scores pronósticos de gravedad al ingreso fueron APACHE II de 21.6 (RIC 15-26) y SOFA de 10.4 (RIC 8-13), el valor para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico fue de 1,89 con una sensibilidad de 62% y una especificidad del 71% con un área bajo la curva de 70%.

**Conclusiones:**  $\Delta$ CO<sub>2</sub>/DAVO<sub>2</sub> tiene capacidad de demostrar mortalidad en la UCI de

manera independiente cuando éste es mayor a 1, pero su valor para predecir éste desenlace es mayor al esperado de manera teórica, es decir, 1 en relación a 1.89, y pese a esto la sensibilidad y especificidad del mismo son pobres predictores de mortalidad, asociar otras valoraciones de hipoperfusión puede mejorar su valor pronóstico.

## CAPÍTULO I

### INTRODUCCIÓN

La monitorización de la perfusión tisular ha sido una pregunta hecha por los intensivistas durante décadas ya que una aproximación más exacta de la cantidad de oxígeno que aportamos a la célula y de esta cantidad, que porcentaje es aprovechado, puede hacer que podamos atenuar la cantidad de daño orgánico. (Chin & Huang, 2005); en tal sentido la prevención, detección y corrección de la hipoxia tisular es un objetivo primario en el paciente crítico (Dres, Monnet, & Teboul, 2012).

El cociente derivado de la diferencia de anhídrido carbónico ( $\text{CO}_2$ ) arterial y venoso ( $\Delta\text{CO}_2$ ) sobre la diferencia arterio - venosa de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) ( $\text{DAVO}_2$ ), ha demostrado tener el potencial de reflejar el metabolismo anaerobio y así ayudar no solo a predecir la dependencia de  $\text{VO}_2/\text{DO}_2$ , sino reflejar también un pronóstico desfavorable (Perner et al., 2016) (Mekontso-Dessap et al., 2002)(Mesquida et al., 2015).

### JUSTIFICACIÓN

El estado de choque es la expresión clínica de la disfunción circulatoria que resulta en una inadecuada utilización del oxígeno tisular, con desbalance en la entrega y extracción del oxígeno tisular; el diagnóstico del estado de choque es difícil, ya que debe cumplir criterios clínicos, hemodinámicos y de marcadores tisulares, por lo que el diagnóstico siempre será un reto para el médico intensivista.

El presente proyecto de investigación sustentó la necesidad de establecer un diagnóstico temprano del choque para así optimizar los esfuerzos para su reversión y manejo. A través de la historia la definición de choque ha ido evolucionando desde el estado macrodinámico hasta el entendimiento actual de la verdadera afección que ocurre a nivel celular, inclusive mitocondrial; por lo que el establecer una definición que abarque esta visión holística del estado de choque es imperativo.

Es bien sabido por la fisiología médica que por cada molécula de O<sub>2</sub> el cuerpo producirá aproximadamente 0.8 ml CO<sub>2</sub>, el así llamado cociente respiratorio es una medida que puede ser evaluada en el paciente en estado de choque, para así determinar su nivel de extracción tisular.

Entonces en base al cociente respiratorio se calcula de acuerdo a la ecuación de Fick, que el contenido de CO<sub>2</sub> (CCO<sub>2</sub>) / la diferencia arterio venosa de O<sub>2</sub> (DAVO<sub>2</sub>) puede no sólo predecir la dependencia de VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> sino también puede asociarse a pobres resultados; este postulado es aún controversial y no hay evidencia sólida que pueda demostrar que un valor por sobre la unidad (>1) sea determinante de aumento de la mortalidad secundario a la disoxia tisular determinado por el desarrollo de fallo multiorgánico, por lo que nuestro trabajo fue de gran ayuda para la implementación de esta herramienta pronóstica en la evaluación del paciente en estado de choque séptico en base al cociente respiratorio.

## PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La mortalidad del paciente con choque séptico que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos continúa siendo elevada, alrededor del 40% de acuerdo al último consenso de la tercera definición de la sepsis (Opal, Rubenfeld, Poll, Vincent, & Angus, 2016). Tomando en consideración que la evaluación de la perfusión tisular es la piedra angular del manejo del paciente en choque (Perner et al., 2016), en los últimos años existe gran interés acerca de los parámetros de perfusión tisular como guía de reanimación, así como su impacto en el pronóstico; consideramos la importancia de buscar nuevas herramientas que nos ayuden a definir de manera temprana y objetiva a los pacientes con sepsis que presentan una mayor mortalidad en relación a dichos parámetros. Nuestro tema de investigación busca encontrar la respuesta para la siguiente pregunta:

**¿Cuál es la asociación del cociente entre la diferencia arterio-venosa de CO<sub>2</sub> y la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub> ( $\Delta$ CO<sub>2</sub>) mayor de 1, con la mortalidad y disfunción**

**multiorgánica en pacientes que cursan con choque séptico en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Enrique Garcés de la ciudad de Quito en el periodo 2018 - 2019?**

## OBJETIVOS

### a. Principal:

- Determinar la relación entre el valor del cociente  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  mayor a 1 con la mortalidad en pacientes que cursan con choque séptico en las unidades de cuidados intensivos.

### b. Secundarios:

- Analizar la relación del cociente  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAV O}_2$  mayor a 1 con el desarrollo de disfunción multiorgánica en pacientes que cursan con choque séptico en las unidades de cuidados intensivos
- Identificar el punto de corte del valor del cociente respiratorio que determine incremento de la mortalidad en pacientes que cursen con choque séptico.
- Determinar el valor del cociente respiratorio que se relaciona con progresión de fallo multiorgánico en pacientes con choque séptico.
- Asociar la disminución del  $\text{CCO}_2/\text{DAVO}_2$  a un valor  $<1$  posterior a la reanimación y la mortalidad

## HIPÓTESIS

- ✓ El cociente entre la diferencia arterio-venosa de CO<sub>2</sub> ( $\Delta\text{CO}_2$ ) y la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub> (DAVO<sub>2</sub>) mayor de 1 está relacionado con un aumento de la mortalidad en pacientes que presentan choque séptico.
- ✓ El cociente entre la diferencia arterio-venosa de CO<sub>2</sub> ( $\Delta\text{CO}_2$ ) y la diferencia arterio-venosa de O<sub>2</sub> (DAVO<sub>2</sub>) mayor de 1 está relacionado con la progresión de fallo multiorgánico en pacientes que presentan choque séptico.

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO

El oxígeno no puede ser almacenado en las células por lo tanto se debe garantizar una suplementación adecuada y continua a cada lecho tisular, para mantener las necesidades metabólicas celulares, por lo tanto una insuficiente entrega de oxígeno puede desencadenar disfunción multiorgánica en el escenario de un choque desresuscitado (Chin & Huang, 2005), a manera de sinopsis fisiológico el oxígeno es transportado desde la atmosfera a las células de los órganos siguiendo varios procesos físico químicos entre los principales la convección y la difusión, durante el tiempo inspiratorio llega al alveolo desde la atmósfera donde se difunde a través de la barrera alveolo capilar al torrente sanguíneo, momento en el que se une de manera reversible a la hemoglobina y es transportado hasta el lecho capilar tisular instante en el que se disocia de la hemoglobina y se difunde a través de un gradiente de concentración alcanzando la mitocondria celular, el oxígeno entregado es al que se le denominara ( $DO_2$ ) y por tanto dependerá del contenido arterial de  $O_2$  y del gasto cardiaco (CO) definido entonces con la fórmula:  $DO_2 = 10 \times CO \times CaO_2$ , donde el CO se refiere al gasto cardiaco y el  $CaO_2$  el contenido arterial de oxígeno ( $Hb(g/dl) \times 1.34 \times SO_2 + (0.003 + PaO_2)$ ) (Marino, 2014).

La cantidad de oxígeno que consume la célula es independiente de oxígeno aportado ya que este consumo o ( $VO_2$ ) estará directamente relacionado con el metabolismo celular, el matemático Adolph Fick logro inferir la cantidad de consumo de  $O_2$  en un tejido en base a su fórmula:  $VO_2 = 10 \times CO \times (CaO_2 - CvO_2)$ ; en donde CO se refiere al gasto cardiaco,  $CvO_2$  la cantidad de contenido de oxígeno venoso ( $Hb(g/dl) \times 1.34 \times SvO_2 + (0.003 + PvO_2)$ ) y al final la diferencia de oxígeno arterio venosa determinada como ( $CaO_2 - CvO_2$ ), se puede definir como normal a una cantidad de  $DO_2$  de 1000 ml/min y a un  $VO_2$  de 250 ml/min, de este análisis podemos demostrar que la cantidad de oxígeno que extrae ( $O_2ER\%$ ) la célula corresponde solo al 25% del  $O_2$  suministrado, este cociente puede incrementarse en estados de ejercicio, anemia, fiebre, respuesta metabólica elevada lo que determinara una  $CvO_2$  baja, en la sepsis puede disminuir la cantidad de extracción de oxígeno con un valor mayor de  $CvO_2$  (Chin & Huang, 2005).

La producción de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ) está directamente relacionada al consumo de oxígeno global, expresado en la fórmula:  $\text{VCO}_2 = R \times \text{VO}_2$ , en donde  $R$  es el cociente respiratorio y  $\text{VO}_2$  es el consumo de oxígeno. Bajo condiciones normoxémicas, el  $\text{CO}_2$  es normalmente producido en la célula a través del ciclo de Krebs. Sin embargo en condiciones de hipoxia, el  $\text{CO}_2$  puede ser generado en las células a través de del consumo de bicarbonato  $\text{HCO}_3$  mediante su acción de buffer en condiciones de anaerobiosis (Dres et al., 2012).

El  $\text{CO}_2$  es transportado en la sangre mediante 3 formas:

- 1) Disuelto (10%)
- 2) Bicarbonato (60%)
- 3) Asociado a proteínas como compuestos carbamino (30%)(Guyton & Hall, 2016)

Al ser una partícula lipofílica y 20 veces más soluble que el oxígeno, difunde a través de la membrana lipídica del glóbulo rojo. En su interior sobre el  $\text{CO}_2$  actúa la enzima anhidrasa carbónica, cataliza la transformación de  $\text{CO}_2$  en  $\text{HCO}_3 + \text{H}^+$ . La capacidad de la hemoglobina de unirse a  $\text{CO}_2$  es lo que se conoce como el efecto Haldane (Dres et al., 2012).

La eliminación del  $\text{CO}_2$  generado en el organismo es llevado a través del flujo sanguíneo hacia los capilares pulmonares, que por medio de un proceso de difusión pasiva es eliminado por la ventilación pulmonar (Dres et al., 2012).

En el transporte de  $\text{CO}_2$  por parte de la hemoglobina, destacan que el efecto Bohr y el efecto Haldane. Mientras el primero promueve la liberación de oxígeno desde la hemoglobina en los capilares sanguíneos periféricos, por otro lado, el efecto Haldane actúa de manera contraria, ya que más partículas de  $\text{CO}_2$  se une a la hemoglobina cuando existe saturación de oxígeno baja. En los capilares pulmonares ocurre lo contrario, permitiendo al liberación de  $\text{CO}_2$  y su eliminación mediante la ventilación (Teboul & Scheeren, 2016), El contenido de  $\text{CO}_2$  ( $\text{CCO}_2$ ) y la presión de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) es afectada por la saturación de oxígeno ( $\text{SO}_2$ ) y la acidosis. El bajo nivel de  $\text{SO}_2$  aumenta el contenido de  $\text{CO}_2$  para una  $\text{PCO}_2$  dada, dado que la concentración de  $\text{CO}_2$  está más unida a la hemoglobina como resultado del efecto Haldane. La acidosis metabólica cambia la relación  $\text{CCO}_2 / \text{PCO}_2$  de modo que la  $\text{PCO}_2$  es más alta para un  $\text{CCO}_2$  dado. Finalmente, para el rango más alto de  $\text{CCO}_2$ , la relación se vuelve más plana de modo

que un aumento adicional en  $\text{CCO}_2$  provoca un aumento más pronunciado en  $\text{PCO}_2$  (Teboul & Scheeren, 2016).

Con respecto a la relación entre  $\text{CCO}_2$  y  $\text{PCO}_2$ , la cual es casi lineal en condiciones fisiológicas, se ha propuesto medir el valor de  $\text{PCO}_2$  como un sustituto de  $\text{CCO}_2$  para evaluar la diferencia veno-arterial de  $\text{CO}_2$  a la cabecera del paciente (He, Liu, Long, & Wang, 2016). Sin embargo en pacientes en estado crítico, la relación entre  $\text{CCO}_2$  y  $\text{PCO}_2$  es curvilínea y está influenciada por el grado de acidosis metabólica, el hematocrito y el  $\text{SaO}_2$  (Dres et al., 2012).

La ecuación de Fick aplicada al  $\text{CO}_2$  muestra que en estado basal, la excreción de  $\text{CO}_2$  es igual al producto del gasto cardíaco por la diferencia entre la sangre venosa mixta  $\text{CCO}_2$  ( $\text{CvCO}_2$ ) y la sangre arterial  $\text{CCO}_2$  ( $\text{CaCO}_2$ ) expresada en la fórmula:  $\text{VCO}_2 = \text{cardiac output} \times (\text{CvCO}_2 - \text{CaCO}_2)$  (Dres et al., 2012)

La relación entre el gasto cardíaco y el delta de  $\text{CO}_2$  ( $\Delta\text{PCO}_2$ ) se explica por el fenómeno de estancamiento de  $\text{CO}_2$  que aumenta la presión venosa de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PvCO}_2$ ) con respecto a la presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) a nivel venoso periférico. De esta manera, un gasto cardíaco bajo y, por tanto, un flujo sanguíneo venoso bajo deberían inferir una disminución de la tasa de eliminación de  $\text{CO}_2$  y como resultado un aumento de  $\Delta\text{PCO}_2$  para un  $\text{VCO}_2$  dado.

En estudios experimentales en los que el gasto cardíaco se redujo gradualmente, en condiciones de  $\text{VO}_2$  y  $\text{VCO}_2$  estables, se observó que aumenta junto con la disminución del gasto cardíaco. Por el contrario, un gasto cardíaco alto y, por lo tanto, un flujo sanguíneo venoso alto deberían aumentar el  $\text{CO}_2$  la tasa de eliminación y debería dar como resultado una disminución de  $\Delta\text{PCO}_2$  para un  $\text{VCO}_2$  dado (Zhang & Vincent, 1993). Por consiguiente, en un estudio clínico realizado en pacientes normolactatémicos con insuficiencia cardíaca, el aumento en el índice cardíaco de 1.6 a 2.2  $\text{L min}^{-1} \text{m}^{-2}$  se asoció con una disminución en  $\text{DPCO}_2$  de 9 a 5 mmHg, mientras que el  $\text{VO}_2$  (y probablemente  $\text{VCO}_2$ ) no se modificó (JL Teboul 1998).

El choque es la expresión clínica de la falla circulatoria que se presenta como la inadecuada utilización del oxígeno a nivel celular (Vincent, n.d.), siendo un estado en el cual la circulación es incapaz de entregar la suficiente cantidad de oxígeno para la demanda celular resultando en una disfunción celular lo cual lleva a la disoxia celular, y la pérdida de la independencia entre el  $DO_2$  y el  $VO_2$  asociada con un incremento del lactato celular (Cecconi et al., 2014), mantener un estado macrohemodinámico y parámetros de entrega de oxígeno no descartan la presencia de hipoxia tisular, más aún en los pacientes que ingresan a la UCI con reanimación hídrica previa en los cuales pese a haber conseguido niveles adecuados de  $SVO_2$  se mantiene el estado hipóxico celular (Bellomo, Reade, & Warrillow, 2008)(Vincent, n.d.) , por tanto se necesita un marcador que pueda proveer información sobre el estado del flujo sanguíneo celular y la presencia de metabolismo anaerobio, se ha propuesto al  $CO_2$  y sus variables derivadas como un marcador cuya rápida cinética lo convierte en un atractivo biomarcador de monitoreo especialmente en estados de resucitación temprana (Ospina-Tascon, Hernandez, & Cecconi, 2016).

Como se expuso en párrafos anteriores de acuerdo a la ecuación de Fick el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) y la producción de  $CO_2$  ( $VCO_2$ ) están relacionados con el gasto cardíaco y sus respectivas diferencias veno-arteriales y diferencias de contenidos veno-arteriales, es decir que en el estado estable se aproximan el  $VO_2-VCO_2$ ; diferencia de  $CO_2$  arterio-venosa ( $PaCO_2-PvCO_2$ ) y la diferencia de contenido de  $CO_2$  ( $CaCO_2-CvCO_2$ ) (Ospina-Tascon et al., 2016), de lo que podemos inferir que la producción de  $CO_2$  no debería ser mayor que la disponibilidad de  $O_2$ , entonces el cociente respiratorio entre  $VCO_2/VO_2$  no debería ser mayor a 1.0, pero en condiciones de aumento del consumo metabólico de oxígeno la cantidad de producción de  $CO_2$  puede superar al  $VO_2$  cuando el umbral anaeróbico es alcanzado y sobrepasado, más aún el amortiguamiento del  $HCO_3^-$  a los protones liberados por la glicolisis anaerobia libera una mayor cantidad de  $CO_2$ , por tanto, un aumento patológico del  $VCO_2/VO_2$  será consecuencia del metabolismo anaerobio, de una manera interesante se ha visto que posterior a una recuperación del estado de choque existe una reversión de este fenómeno, por tanto el uso dinámico del cociente respiratorio ayudará a la evaluación de la resucitación y reversión o progresión del choque.

Mekontso-Dessap y colaboradores en su estudio (Mekontso-Dessap et al., 2002), demuestran la asociación de un cociente respiratorio  $CCO_2/DAV$  mayor a 1.4 y un valor de lactato mayor a 2 con una sensibilidad de 74% y especificidad del 85%, siendo el problema principal que el lactato puede no siempre ser un marcador de hipoperfusión tisular en el paciente crítico y que el estudio fue de tipo retrospectivo por lo cuál pese a que el cociente respiratorio puede ser un buen marcador de metabolismo anaerobio por sobre otras variables derivadas del  $O_2$  y el  $CO_2$ , se necesitan más estudios que avalen esta conducta (Mekontso-Dessap et al., 2002).

### **CAPÍTULO III**

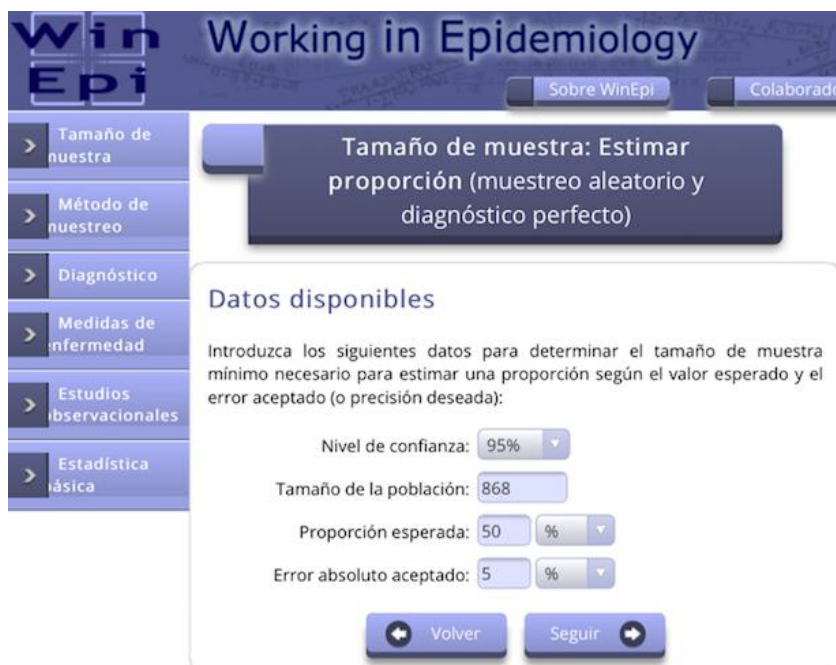
## METODOLOGÍA

- c. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	DIMENSIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR
PH	Potencial Hidrógeno	CUANTITATIVA CONTINUA	Valor	pH	Media
SEXO	Condición orgánica que definen a los seres humanos entre hombre y mujer	NOMINAL DICOTÓMICA		1. Masculino 2. Femenino	Frecuencia, mediana, media
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un ser vivo	CUANTITATIVA DISCRETA	Años	Numérica	Frecuencia, mediana, media
CCO2/DAV	Índice entre la diferencia arterio -venosa de CO <sub>2</sub> y diferencia de oxígeno	CUANTITATIVA CONTINUA	Unidades	Numérica	DS
APACHE II	Score que evalúa la gravedad y se usa como predictor de mortalidad en base a alteración de parámetros fisiológicos	CUANTITATIVA DISCRETA	Valor	Numérica	Media, DE, frecuencia, IC
SOFA	Score que evalúa el grado de disfunción multiorgánica y que se encuentra relacionado con la mortalidad	CUANTITATIVA DISCRETA	Valor	Numérica	Media, DE, frecuencia, IC
COMORBILIDADES	Trastornos que acompañan a la enfermedad primaria	NOMINAL CATEGÓRICA		1. HTA 2. Neumopatía crónica 3. DM 4. ERC	Frecuencia, x2
CONDICIÓN AL EGRESO	Estado del paciente al alta de UCI	NOMINAL DICOTÓMICA		1. Vivo 2. Muerto	Frecuencia, mediana

d. Muestra:

Pacientes que ingresaron al Área de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Enrique Garcés durante el tiempo de recolección muestral. Se estima que en el Área de Cuidados Intensivos de adultos del Hospital Carlos Andrade Marín por año ingresan aproximadamente mil setecientos pacientes, y en el Hospital Enrique Garcés un promedio de cuatrocientos setenta pacientes de los cuales entre el 40-45% lo hacen por sepsis, al calcularlo con esta población de aproximadamente 868 pacientes con choque séptico, un nivel de confianza del 95% y un error del 5%, la muestra calculada fue de 267 individuos. El cálculo se hizo a través de *WinEpi @2006 Working in Epidemiology*, obteniéndose:



**WinEpi Working in Epidemiology**

Sobre WinEpi Colaborado

Tamaño de muestra: Estimar proporción (muestreo aleatorio y diagnóstico perfecto)

Datos disponibles

Introduzca los siguientes datos para determinar el tamaño de muestra mínimo necesario para estimar una proporción según el valor esperado y el error aceptado (o precisión deseada):

Nivel de confianza: 95%

Tamaño de la población: 868

Proporción esperada: 50%

Error absoluto aceptado: 5%

Volver Seguir

#### Asumiendo distribución normal (simétrica)

En una población de 868 individuos, y utilizando el cálculo basado en una distribución normal, se debe seleccionar una muestra con al menos **267 individuos** para calcular una proporción estimada de 50% con un error aceptado (o precisión) de 5% y un nivel de confianza del 95%.

Proporción esperada: 50%

Error absoluto aceptado: 5%

Tamaño de muestra sin ajustar: 385

Fracción de muestreo sin ajustar: 44.4%



Tamaño de muestra ajustado: 267

Fracción de muestreo ajustado: 30.8%



#### e. Tipo de estudio

Estudio observacional analítico longitudinal prospectivo

#### f. Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Carlos Andrade Marín y Hospital Enrique Garcés en el período 2018-2019.
- Pacientes que al ingreso al Área de Cuidados Intensivos cumplieron con criterios de choque séptico de acuerdo con la tercera definición de sepsis.

#### g. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años

- Mujeres embarazadas

#### h. Procedimiento de recolección de información

Los datos de los pacientes para el presente estudio se tomaron en base a la información proporcionada y consignada en la historia clínica. Se valoraron las escalas pronósticas al ingreso a la terapia intensiva y se tomaron los datos obtenidos de las gasometrías que se encuentran debidamente registradas en las hojas de bitácoras. Por lo anteriormente explicado se cumplió con el siguiente proceso:

- Reclutamiento del paciente con diagnóstico de choque séptico y que cumpla con criterios de inclusión.
- Registro de acuerdo con codificación establecida en tabla de recolección de datos en el computador dispuesto para el proyecto,
- Registro de comorbilidades
- Determinación de la severidad del cuadro mediante las escalas de APACHE II y de la gravedad de las disfunciones orgánicas con SOFA.
- Toma de los datos de la gasometría arterial y venosa hecha al ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos.
- Ingreso de los datos determinantes del cociente respiratorio, saturación venosa central, lactato, tiempo de llene capilar, dosis de vasopresor, hemoglobina
- Toma de los datos de la gasometría arterial y venosa del paciente 6 horas posterior a la reanimación.
- Ingreso de los datos cociente respiratorio, saturación venosa central, lactato, tiempo de llene capilar, dosis de vasopresor, hemoglobina.
- Seguimiento durante la permanencia en la unidad de cuidados intensivos, hasta determinar su condición al alta.

- Seguimiento a los 28 días del alta para determinar la condición vital en ese momento.

Los datos fueron registrados en una base de datos en MS-Excel ®, por parte del personal investigador. Se realizaron dos controles de calidad (al completar el 50% del tiempo planificado para la recolección de la muestra) por parte del coordinador del equipo investigador sobre una muestra aleatoria de registros. Se guardaron respaldos electrónicos de la información.

i. Plan de análisis de datos:

El análisis de los datos se realizó a partir de tablas de contingencia de todas las variables determinadas, las variables continuas se reportaron como rangos intercuartiles debido a la distribución no normal de los datos; las variables categóricas fueron reportadas como porcentajes, las comparaciones para variables cuantitativas se realizarán previa prueba de Kolmogorov- Smirnov de normalidad.

La asociación entre  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  y la mortalidad se determinó mediante el estadístico Chi-Cuadrado y riesgo relativo (RR); el nivel de corte del cociente respiratorio y la sensibilidad y especificidad se analizó con la construcción de una curva ROC.

Para todas las comparaciones a realizarse se considerarán significativos valores inferiores al 5% ( $p < 0.05$ ).

## ASPECTOS BIOÉTICOS

Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo, proyecto de investigación que fue llevado a cabo por Alex Guayta y Luis Imba, médicos posgradistas de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. La recolección de los datos epidemiológicos se hizo a partir

de las historias clínicas únicas de cada paciente y los datos de las gasometrías a partir de los datos consignados en las bitácoras de atención diaria del paciente en UCI. No se realizaron medidas fuera de estándar de cuidado de cada unidad.

No existieron estímulos económicos para los participantes ni se generan gastos, que deban ser asumidos por el paciente o su familia.

Se guardó durante todo el proceso el debido cuidado con la privacidad y la confidencialidad de los participantes, utilizando un sistema de codificación para el manejo de los casos.

## ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### j. Recursos necesarios

RECURSO	APLICACIÓN	COSTO
Historia Clínica	Previa autorización, recolección de datos de las historias clínicas	Ninguno
Bitácora de Registro diario	Previa autorización, recolección de datos de las historias clínicas	Ninguno
Programas informáticos	MS-Excel ® SPSS	Ninguno
Insumos de papelería	Hojas para el consentimiento informado, esferográficos y folder(\$200) para el archivo	Treinta dólares

Presupuesto para el proyecto: \$200

Fuente de financiamiento del proyecto: personal

k. Cronograma de trabajo:

LISTA DE TAREAS						
MIS TAREAS	FECHA DE COMIENZO	FECHA DE VENCIMIENTO	% COMPLETADO	LISTO	NOTAS	
REALIZACION DE FICHAJE	1/3/17	4/12/17	100%	●		
ELABORACION DEL PROYECTO DE INVESTIGACION	2/1/18	15/7/18	100%	●		
PROCESO DE APROBACION EN HCAM Y HEG	1/7/18	20/7/18	100%	●	APROBADO	
SOLICITUD DE APROBACION DEL PROYECTO AL COMITÉ DE ETICA DE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR	23/7/18	31/7/18	100%	●	APROBADO	
PRESENTACION DEL PROYECTO A LOS MEDICOS DE LAS UNIDADES	6/8/18	10/8/18	100%	●	SOCIALIZACION DEL PROTOCOLO	
RECOLECCION DE DATOS	20/8/19	21/1/19	100%	●	RECOLECTADOS 271 PACIENTES	
ANALISIS DE DATOS	28/1/19	18/2/19	100%	●	ANÁLISIS REALIZADO	
ELABORACION DE DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	19/2/19	4/8/19	100%	●	ENVIADO	
ENTREGA DEL TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN AL COMITÉ DE TITULACION DE LA PUCE	1/9/19	1/9/19	0%			
			0%			

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo en las unidades de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y Hospital Enrique Garcés, en el cual se recolectó los datos consignados en la historia clínica única de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, alcanzado una población total de 271 pacientes, se realizó un test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, identificándose la ausencia de una distribución normal por lo que las variables de tipo cuantitativas se reportaron como rangos intercuartiles (RIC), mientras que las variables cualitativas se reportaron como porcentajes. Tabla 1.

*Tabla 1. Datos Demográficos*

*Datos Demográficos*

<u>Variable</u>	<u>Hombre</u>	<u>Mujer</u>
Sexo	128 (47,2 %)	143 (52,8%)
Edad	67,89 (RIC 61,2-81,7)	61,43 (RIC 49,0-78,0)
Apache II	21,69 (RIC 15,0-26,0)	
SOFA	10,43 (RIC 8,0-13,0)	
Enfermedades Crónicas No. %		
Hipertensión Arterial	35,3%	
Diabetes Mellitus II	13,6%	
Tumores Sólidos	11,5%	
Insuficiencia Cardiaca	10,7%	
Enfermedad Renal Crónica	8,9%	
EPOC	3,7%	
Supervivencia en UCI	167 (61,6%)	

*Nota:* Datos obtenidos por los autores

Se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene la que demostró un valor  $p$  0.65 por lo que se acepta la homogeneidad entre grupos, razón por la cual se aplicó el estadístico Chi – Cuadrado para la comparación de medias entre los pacientes que tuvieron  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  mayor 1 y su asociación con mortalidad. Tabla 2.

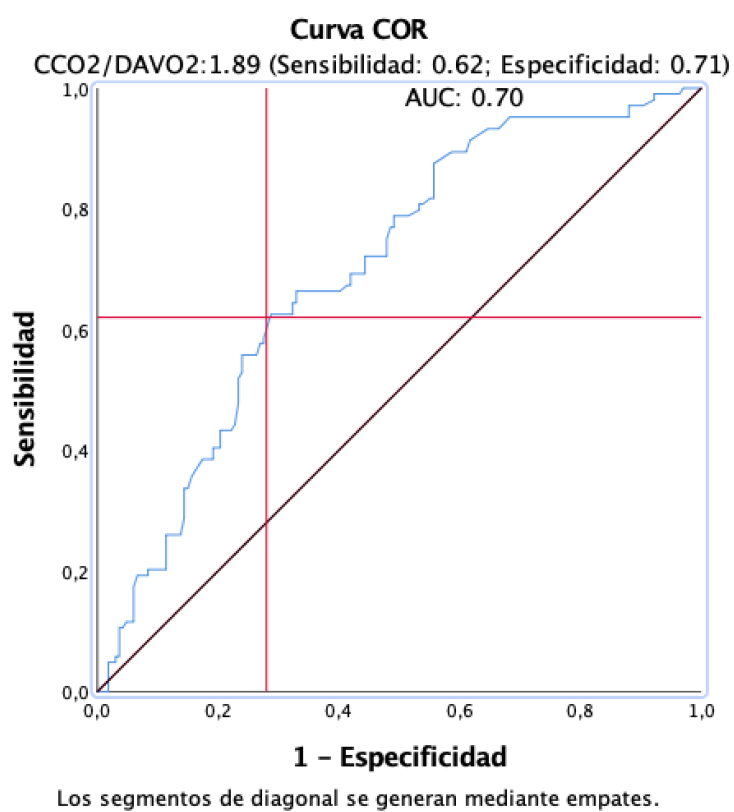
En la tabla se demuestra el aumento del riesgo de mortalidad cuando tenemos un  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2 >1$  con un RR de 4,46 y el factor protector de un  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2 <1$  con un RR 0,58; esto hizo que con las mediciones continuas tomadas del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  realicemos una curva ROC para definir el valor de corte para alcanzar la mejor sensibilidad y especificidad de la prueba para la predicción de la mortalidad, con un índice de Youden de 0,338 y un AUC de 0,70 se alcanzó una Sensibilidad de 0,62 con una Especificidad de 0,71 cuando se usa un  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  de 1,89 como valor de corte para la determinación de disoxia citopática dado por la mortalidad en pacientes sépticos. Ilustración 1.

*Tabla 2. Prueba de Chi-Cuadrado*

*Prueba Chi-Cuadrado*

	<u><math>\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2 &gt;1</math></u>	<u><math>\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2 &lt;1</math></u>
Mortalidad UCI	RR 4,46 IC (2,18-9,12)	RR 0,58 IC (0,50-0,68)

*Nota:* Datos obtenidos por los autores



*Ilustración 1. Curva ROC*

## DISCUSIÓN.

En este trabajo de investigación se tomó en cuenta pacientes con choque séptico definidos de acuerdo al tercer consenso de sepsis (Opal et al., 2016), que ingresaron a las unidades de cuidados intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín y Hospital Enrique Garcés; formaron parte del estudio 271 pacientes de los cuales el 47.2% (128) fueron de sexo masculino y el 52.8% (143) fueron de sexo femenino, la media de edad alcanzó los 67.8 años para hombres y 61.4 para mujeres; los scores pronósticos de gravedad al ingreso fueron APACHE II de 21.6 (RIC 15-26) y SOFA de 10.4 (RIC 8-13).

Dentro de las comorbilidades más importantes en nuestro estudio destacan la hipertensión arterial, diabetes mellitus II, tumores sólidos, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y EPOC.

La mortalidad encontrada en los dos hospitales que fueron parte del estudio alcanzó el 38.4%, misma que es comparable con los porcentajes de mortalidad a nivel mundial como nos demuestra Opal y cols, (Opal et al., 2016). Se dicotomizó la variable  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  a el estado mayor de 1 y menor de 1, como predictor de mortalidad lo cual demostró una asociación de riesgo de 4.46 veces mayor probabilidad de mortalidad en aquellos pacientes con un  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  mayor a 1 esto refleja el grado de lesión citopática celular y el empeoramiento del pronóstico del paciente en choque séptico, en tanto que el  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  menor a 1 refleja un factor protector de mortalidad con un RR de 0.58; nuestro estudio se basa en la hipótesis

de que a mayor  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  se podrá identificar a aquellos pacientes en disoxia citopática debido a que una producción anaeróbica de  $\text{CO}_2$  puede incrementarse secundario a la cantidad de hidrogeniones generados por anaerobiosis y por lo tanto definen mayor riesgo de muerte,

En este contexto se analizó la capacidad de este cociente para detectar la ésta probabilidad de muerte basados en su sensibilidad y especificidad. En nuestro trabajo hallamos que el valor para predecir mortalidad en pacientes con choque séptico fue de 1,89 resultando comparable con otros estudios (He et al., 2016), en una sensibilidad de 62% y una especificidad del 71% con un área bajo la curva de 70% valores muy similares a los encontrados por (Shaban et al., 2017). De manera particular llama la atención que un  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  mayor a 1 pueda predecir mortalidad en UCI de manera independiente pero que tanto la sensibilidad y especificidad sean de pobre aplicabilidad, esto puede ser debido a que el  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  depende de factores el estado de resuscitación del paciente, debido a la dependencia del  $\text{VO}_2$  del  $\text{DO}_2$ , así como estados en los cuales la utilización de oxígeno por los tejidos es deficiente (disoxia citopática) y no precisamente por déficit de  $\text{DO}_2$ , la asociación con el lactato demuestran que a mayor ratio es peor el aclaramiento del lactato (He et al., 2016). Por lo que esa puede ser una causa para que el ratio mayor a 1 aumente el RR en 4,4 veces.

## CONCLUSIONES.

El  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  tiene capacidad de demostrar mortalidad en la UCI de manera independiente cuando éste es mayor a 1, pero su valor para predecir éste desenlace es mayor al esperado de manera teórica, es decir, 1 en relación a 1.89, y pese a esto la sensibilidad y especificidad del mismo son pobres predictores de mortalidad, asociar otras valoraciones de hipoperfusión como el lactato es importante y puede mejorar los resultados del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  (Ospina-Tascón et al., 2015) la utilización del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  debe merecer mucha atención por el AUC 0.70 que presenta y las distintas variables que alteran su valor, estas variables no pueden ser despreciadas en el momento de una valoración integral del estado hipoperfusión celular (Berthet & Michel, 2013)(Chawla et al., 2004).

## RECOMENDACIONES

Nuestro trabajo logra identificar el valor que se puede usar como umbral para la determinación de disoxia citopática en nuestros pacientes, pero este valor de 1,89 si bien es cierto se correlaciona con otros estudios no logra alcanzar un nivel adecuado de sensibilidad y especificidad por lo que no podemos recomendar al  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  como único valor de medición de la perfusión tisular.

El estado de resuscitación de los pacientes influye sobre el estado del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  por lo cual una reanimación previa guiada multimodalmente es recomendable.

Asociar otras medidas de perfusión tisular puede mejorar el valor pronóstico del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  por lo que un protocolo que encasille todas estas y logre un análisis holístico

es deseable.

#### LIMITACIONES.

Se midieron adicionalmente varias constantes de hipoperfusión tisular pero las mismas no fueron integradas al análisis global debido a que no es parte de un protocolo la obtención de las mismas, es probable que estas mediciones puedan aportar mayor entendimiento de las variaciones del  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  asociadas a los determinantes del  $\text{CaO}_2$  y el gasto cardíaco; las mediciones tomadas de nuestros pacientes fueron realizadas en la primera valoración hemodinámica en la unidad de cuidados intensivos por lo cual este trabajo no logra discriminar si el  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  es parte de una falta de resuscitación adecuada o efectivamente se trata de una disoxia citopática (Mallat et al., 2016), inclusive la falta de un protocolo estricto puede hacer que las muestras se tomen con minutos de separación lo que va a repercutir en las mediciones de  $\Delta\text{CO}_2/\text{DAVO}_2$  inclusive la temperatura y nutrición del paciente que son variables difíciles de controlar (Mallat et al., 2015).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bellomo, R., Reade, M. C., & Warrillow, S. J. (2008). The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: Growing concerns. *Critical Care*, *12*(2), 3–4. <https://doi.org/10.1186/cc6841>
2. Berthet, M., & Michel, D. (2013). Meaning of the Venous-Arterial Carbon Dioxide Difference/Arterial-Venous Oxygen Difference Ratio. *Critical Care Medicine*, *41*(12), 2012–2013. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828e9000>
3. Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., ... Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, *40*(12), 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
4. Chawla, L. S., Zia, H., Gutierrez, G., Katz, N. M., Seneff, M. G., & Shah, M. (2004). Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*, *126*(6), 1891–1896. <https://doi.org/10.1378/chest.126.6.1891>
5. Chin, Y., & Huang, T. (2005). Monitoring Oxygen Delivery in the Critically Ill. *October*, *30*(3), 27. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5>
6. Dres, M., Monnet, X., & Teboul, J. L. (2012). Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO<sub>2</sub> venous-arterial difference. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *26*(5), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s10877-012-9381-x>
7. Guyton, A., & Hall, J. (2016). *Tratado de Fisiología Médica* (13th ed.). ELSEVIER.
8. He, H. wu, Liu, D. wei, Long, Y., & Wang, X. ting. (2016). High central venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference/arterial-central venous O<sub>2</sub> difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *Journal of Critical Care*, *31*(1), 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.017>
9. Mallat, J., Lazkani, A., Lemyze, M., Pepy, F., Meddour, M., Gasan, G., ... Thevenin,

- D. (2015). Repeatability of blood gas parameters, PCO<sub>2</sub> Gap, and PCO<sub>2</sub> gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (United States)*, 94(3), e415. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000415>
10. Mallat, J., Lemyze, M., Meddour, M., Pepy, F., Gasan, G., Barrailler, S., ... Thevenin, D. (2016). 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. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0110-3>
11. Marino, P. L. (2014). *Systemic Oxygenation* (Fourth). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375158-4.00010-9>
12. Mekontso-Dessap, A., Castelain, V., Anguel, N., Bahloul, M., Schavvliege, F., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2002). Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Medicine*, 28(3), 272–277. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1215-8>
13. Mesquida, J., Saludes, P., Gruartmoner, G., Espinal, C., Torrents, E., Baigorri, F., & Artigas, A. (2015). 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*, 19(1), 126. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0858-0>
14. Opal, S. M., Rubenfeld, G. D., Poll, T. Van Der, Vincent, J., & Angus, D. C. (2016). *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. 315(8), 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
15. Ospina-Tascón, G. A., Umaña, M., Bermúdez, W., Bautista-Rincón, D. F., Hernandez, G., Bruhn, A., ... De Backer, D. (2015). Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Medicine*, 41(5), 796–805. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3720-6>
16. Ospina-Tascon, G., Hernandez, G., & Cecconi, M. (2016). Understanding the venous–arterial CO<sub>2</sub> to arterial–venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Medicine*, 35, 217–218. <https://doi.org/10.1016/j.jcic.2016.04.023>

17. Perner, A., Gordon, A. C., De Backer, D., Dimopoulos, G., Russell, J. A., Lipman, J., ... Walsh, T. (2016). Sepsis: frontiers in diagnosis, resuscitation and antibiotic therapy. *Intensive Care Medicine*, 42(12), 1958–1969. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4577-z>
18. Shaban, M., Salahuddin, N., Kolko, M. R., Sharshir, M., AbuRageila, M., & AlHussain, A. (2017). THE PREDICTIVE ABILITY of PV-ACO<sub>2</sub> GAP and PV-ACO<sub>2</sub>/CA-VO<sub>2</sub> RATIO in SHOCK: A PROSPECTIVE, COHORT STUDY. *Shock*, 47(4), 395–401. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000765>
19. Teboul, J. L., & Scheeren, T. (2016). Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Medicine*, pp. 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4261-3>
20. Vincent, J.-L. (n.d.). Circulatory Shock. *N*.
21. Zhang, H., & Vincent, J. (1993). Arteriovenous Differences in PCO<sub>2</sub> and pH are Good Indicators of Critical Hypoperfusion. *148*, 867–871.