

**DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL  
PACIENTE CRÍTICO**

**DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES  
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
AÑO 2016**

**DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIOPERFUSIÓN TISULAR EN EL  
PACIENTE CRÍTICO**

**DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ**

**TUTOR**

**Dr. CARMELO DUEÑAS CASTELL  
MD. Esp. en Neumología y Med Crítica**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES  
ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
AÑO 2016**

**Nota de aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

**Cartagena, D. T y C.,31 de julio de 2016**

Cartagena, 31 de julio de 2016

Doctora

**VIRNA CARABALLO OSORIO**

Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del residente de Anestesiología y Reanimación DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: “DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO”.

Nota cualitativa:

Nota cuantitativa:

**Atentamente,**

---

CARMELO DUEÑAS CASTELL

Docente de Medicina Crítica

Universidad de Cartagena

Cartagena, 31 de julio de 2016

Doctor  
**ZENEN CARMONA MEZA**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **“DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO”**, realizado por **DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ**, bajo la tutoría del doctor **CARMELO DUEÑAS CASTELL**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

**Atentamente,**

---

**DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ**  
Estudiante del postgrado de Anestesiología y Reanimación.  
C.C 92543660 de Sincelejo / Sucre.

---

**CARMELO DUEÑAS CASTELL**  
Docente Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Tutor

Cartagena, 31 de julio de 2016

Doctor  
**ZENEN CARMONA MEZA**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: “**DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO**”, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

**Atentamente,**

---

DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ  
Estudiante del postgrado de Anestesiología y Reanimación.  
C.C 92543660 de Sincelejo / Sucre.

---

CARMELO DUEÑAS CASTELL  
Docente Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Tutor

Cartagena, 31 de julio de 2016

Doctor  
**ZENEN CARMONA MEZA**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: **ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION**, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

**Atentamente,**

---

DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ  
Estudiante del postgrado de Anestesiología y Reanimación.  
C.C 92543660 de Sincelejo / Sucre.

---

CARMELO DUEÑAS CASTELL  
Docente Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena

Cartagena, 31 de julio de 2016

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

→ SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

→ NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

---

DARWIN RAFAEL LUNA MARTÍNEZ

Estudiante del postgrado de Anestesiología y Reanimación.

C.C 92543660 de Sincelejo / Sucre.

---

CARMELO DUEÑAS CASTELL

Docente Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

## **AGRADECIMIENTOS**

A dios, el dador de la vida y dueño de todo conocimiento.

A mi amada esposa por su amor y paciencia inconmensurables

A mis hijos que me dan la fuerza para salir adelante y tratar de ser mejor cada día

A mis padres, mis suegros, cuñados y amigos; ángeles enviados por Dios

**CONFLICTO DE INTERESES:** Ninguno que declarar

**FINANCIACIÓN:** recursos propios de los autores

## DELTA DE CO<sub>2</sub>: MARCADOR DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO

Luna Martínez Darwin Rafael (1)

Dueñas Castell Carmelo Rafael (2)

(1) Médico. Estudiante de postgrado. Anestesiología y reanimación.

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(2) Médico. Especialista en Neumología y Medicina crítica. Docente.

Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

### RESUMEN:

**Introducción:** La hipoperfusión es una entidad común en los pacientes en estado crítico, que suele preceder al choque clínico, con una alta tasa de morbimortalidad. Los marcadores de hipoperfusión más utilizados en la práctica clínica son el lactato sérico (LS), la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) y el déficit de base (DB). Sin embargo, algunos estudios sugieren que el uso de la Diferencia Veno-arterial de pCO<sub>2</sub> o delta de CO<sub>2</sub> (DCO<sub>2</sub>) puede ser un buen indicador para determinar el estado de hipoperfusión tisular.

**Objetivos:** Determinar la correlación entre el DCO<sub>2</sub> y el LS, la SvO<sub>2</sub> y el DB y su utilidad como marcador de hipoperfusión tisular.

**Métodos:** Estudio observacional analítico prospectivo donde se evaluaron los pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Gestión Salud en Cartagena de Indias, entre junio de 2015 y Mayo de 2016. A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se le tomaron muestras de gases arteriales y venosos seriadas en tres ocasiones (T<sub>0</sub>: basal; T<sub>1</sub>: 6 horas; T<sub>2</sub>: 12 horas), determinándose los valores de lactato sérico, SvO<sub>2</sub>, el DB y DCO<sub>2</sub>.

**Resultados:** En el periodo de estudio ingresaron 352 pacientes a la UCI de Gestión Salud, de estos solo 70 pacientes cumplieron los criterios de selección. Los diagnósticos de ingreso fueron sepsis, falla cardíaca y ACV. La mediana de LS fue 1,70 mmol/L, 1,85 mmol/L y 1,70 mmol/L en T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>, respectivamente. La prevalencia de hipoperfusión tisular por criterio de LS fue de 42,2%, 46,5% y 31,0% en cada tiempo.

El DB mostró una mediana basal de -3,80 mEq/L, -2,0 mEq/L y -2 mEq/L y la prevalencia de hipoperfusión de 46%, 34% y 32% en T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> respectivamente. La mediana de SvO<sub>2</sub> fue de 74,7% en T<sub>0</sub>, 75% y 78,0% en T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>, con una frecuencia de hipoperfusión de 32,4% y 22,5% respectivamente; las medianas de DCO<sub>2</sub> en los tiempos de medición fueron 6 mmHg, 5 mmHg y 5 mmHg. El análisis de correlación por Rho de Spearman entre los niveles de DCO<sub>2</sub> y lactato mostró una relación lineal positiva en T<sub>0</sub> (Rho=0,482 IC 95% 0,280 a

0,643;  $p \leq 0,0001$ ) y T2 (Rho=0,505 IC 95% 0,308 a 0,660;  $p \leq 0,0001$ ). Hubo una asociación lineal negativa entre el DCO2 comparado con DB y SvO2. El análisis por curva ROC de DCO2 para diagnóstico de hipoperfusión tisular tomando como patron de oro los niveles de lactato mostró una sensibilidad entre 72,7% y 93,3%, una especificidad entre 68,3% y 83,3% para un punto de corte de  $> 5$  mmHg, con áreas bajo la curva que oscilan de 0,766 a 0,847, ( $p=0,0001$ ).

**Conclusiones:** Este estudio demostró una asociación lineal positiva entre el DCO2 y el LS. Sin embargo, son necesarios estudios que evalúen la relación entre el DCO2 y eventos clínicos relevantes dentro de la evolución de los pacientes en estado crítico antes de recomendar su uso como un marcador pronóstico confiable dentro de este grupo de pacientes.

**PALABRAS CLAVES:** Paciente crítico, hipoxia tisular, lactato, déficit de base, marcadores de perfusión.

### **SUMMARY:**

**Introduction:** Hypoperfusion is a common entity in critically ill patients, which usually precedes the clinical shock, with a high rate of morbidity and mortality. Several markers of hypoperfusion have been studied including serum lactate (SL), venous oxygen saturation (SvO2) and the base deficit (DB), which are used today. Some studies suggest that the use of arterio-venous pCO2 (DCO2) Difference can be a good marker to determine a state of tissue hypoperfusion.

**Objectives:** To determine the correlation between dA-VCO 2 and LS, SvO2 and DB and its usefulness as an additional marker for tissue hypoperfusion.

**Methods:** A prospective observational study analytical where patients hospitalized in one Intensive Care Unit in Cartagena de Indias, between June 2015 and Diciembre de 2015. Patients who met the inclusion criteria were evaluated was taken samples of arterial and venous gases serial three times, determining the values of serum lactate, SvO2, the DB and DCO2

**Results:** In the study period 352 patients were admitted to the ICU Management Health, only 70 of these patients met the selection criteria. The admission diagnoses were sepsis, heart failure and stroke. The median was 1.70 mmol LS / L, 1,85mmol / L and 1.70 mmol / L to the first, second and third sample frequency respectively and tissue hypoperfusion by LS criterion was 42.2%, 46.5% and 31.0% each time the DB showed a median baseline -3.80 mEq / L ratio of hypoperfusion of 64.8% with a median of -2.0 mEq / L and frequency of hypoperfusion 46.5% at 12 hours. The median was 74.7% SvO2 baseline, 75% and 78.0% in the second and third samples with hypoperfusion ratio of 32.4% and 22.5% respectively; DCO2 medians in measurement times were 6 mmHg 5 mmHg and 5 mmHg. Correlation analysis by Spearman's rho between levels of DCO2 and lactate showed a baseline positive and ascending pattern Rho = 0.482 (95% CI 0.280 to 0.643) and at 12 hours Rho = 0.505 (95% CI 0.308 to 0.660) , with statistically significant at  $p \leq 0.0001$ . There was no significant correlation of DCO2 compared to DB and SvO2. ROC curve analysis of DCO2 for diagnosis of tissue hypoperfusion taking as the gold standard lactate levels showed the cutoff of greater sensitivity (between 72.7% and 93.3%) and specificity (between 68.3% and

83.3%)> 5 mmHg, with areas under the curve ranging from 0.766 to 0.847,  $p = 0.0001$ .

**Conclusions:** This study demonstrated a positive linear association between DCO<sub>2</sub> and SL. However, studies are needed to evaluate the relationship between DCO<sub>2</sub> and relevant clinical events in the evolution of critically ill patients before recommending its use as a marker reliable forecast in this group of patients.

**KEYWORDS:** Critical ill patient, tissue hypoxia, lactate, base deficit, perfusion markers.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes críticos cursan con problemas fisiológicos agudos, los cuales pueden ser reversibles cuando se tratan pronta y adecuadamente. La demora en el diagnóstico y el manejo aumentan la morbimortalidad de manera significativa(1). Una de las condiciones más comunes y que implica una gran tasa de mortalidad es la alteración en la entrega de oxígeno tisular(2). El mantenimiento de las funciones vitales celulares (como los gradientes electroquímicos de la membrana, la síntesis de macromoléculas o la contracción cardíaca) requiere la síntesis de adenosin trifosfato (ATP), proceso que es básicamente dependiente de la disponibilidad de oxígeno. Puesto que el ATP no se almacena, si el oxígeno falta se agota el ATP necesario para mantener la integridad estructural y funcional de la célula. Connett et al definieron 3 fases teóricas de la hipoxia celular: Primero hay una disminución en la entrega de oxígeno, pero se mantiene la producción de ATP por mecanismos de adaptación metabólica; segundo, cuando se pierde este equilibrio y se recurre a la glicólisis anaerobia para la producción de ATP; tercero, cuando se hace insuficiente la glicólisis para suplir los requerimientos metabólicos, activándose mecanismos que llevan a disfunción y muerte celular(3).

En los últimos 20 años se ha empleado una gran cantidad de energía, recursos y dedicación al estudio de la fisiopatología, el diagnóstico y el manejo de las manifestaciones de hipoxia tisular en el paciente crítico(2) . Los signos clínicos de hipoperfusión tisular suelen ser inespecíficos, incluyen alteraciones del estado mental, disminución del gasto urinario, hipotensión arterial, y otros. Con frecuencia indican disfunción orgánica específica, una consecuencia tardía de todas las alteraciones celulares dadas ante la hipoxemia (4). Por tanto el uso de indicadores clínicos para el diagnóstico de hipoperfusión tisular implica un reconocimiento y manejo tardío de la condición. Las investigaciones se han dirigido a la búsqueda de marcadores bioquímicos de hipoxia tisular que se presenten previo a los signos clínicos tardíos, permitiendo un reconocimiento temprano y un manejo oportuno.

Una de las anomalías más comunes de la hipoxia tisular es el desarrollo de acidosis metabólica, frecuentemente acidosis láctica. Clásicamente la hiperlactatemia en el paciente crítico se ha interpretado como una consecuencia de metabolismo anaeróbico y por tanto como un marcador de desbalance entre la entrega y el consumo de oxígeno en la célula(5). La determinación de los niveles de LS, que es fácil de medir repetidamente, ha demostrado ser un buen indicador pronóstico(6), siendo recomendado en consensos y guías como una meta de reanimación temprana en el choque(7, 8). Sin embargo, hay que considerar que existen múltiples causas de hiperlactacidemia ajenas a la hipoxia tisular, que pueden ser por inactivación de la piruvato deshidrogenasa, aumento del ritmo de la glucólisis, disminución del aclaramiento hepático de lactato(9-11)

La medición en los cambios en el consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), comparado con la entrega de oxígeno ( $DO_2$ ) también se ha estudiado como un método sensible para determinar la existencia de hipoxia tisular. Sin embargo este enfoque acarrea dificultades técnicas y metodológicas en la clínica que hacen muy difícil su medición con este objetivo(12).

La disminución en los niveles de saturación venosa de oxígeno ( $SvO_2$ ) puede ser causada por una disminución en el aporte ( $Do_2$ ) o un aumento en el consumo de oxígeno ( $Vo_2$ )(13), mostrando una buena correlación tanto por gases venosos mixtos tomados a través de un catéter en la arteria pulmonar, como el uso de gases venoso centrales, tomado en la unión cavo-atrial por un catéter central(14, 15). Sin embargo un valor normal o aumentado no descarta hipoxia tisular, especialmente en sepsis y en cirugía de alto riesgo; incluso estudios recientes han demostrado que su uso como un meta de reanimación no impacta en la supervivencia de pacientes en choque(16)

La mucosa gástrica se considera altamente vulnerable a la disminución en la perfusión y oxigenación. La tonometría gástrica surgió como una técnica relativamente poco invasiva para valorar la perfusión y oxigenación

gastrointestinales mediante la detección de acidosis de la pared, correlacionando la disminución del pH con aumentos de la PCO<sub>2</sub> atribuidos al metabolismo anaerobio. A pesar de su utilidad, no ha demostrado ser un mejor indicador que otros predictores, además de ser técnicamente más difícil, costosa y tener una interpretación operador dependiente(17-19).

A pesar de todos los estudios realizados, aún no se conoce un marcador ideal, definido como un indicador con un alto nivel de sensibilidad y especificidad, que sus niveles se correlacionen con la aparición de las manifestaciones clínicas tardías. Los más utilizados hoy en día son el lactato sérico, la SvO<sub>2</sub> y el déficit de base(20, 21), siendo el primero el más utilizado y estudiado (6, 22), incluso comparados con otros marcadores como la saturación venosa ha demostrado mayor utilidad como marcador y meta terapéutica(1, 23, 24).

La presión parcial de CO<sub>2</sub> en un tejido nos indica el ritmo del metabolismo aerobio. En condiciones de anaerobiosis, el ATP degradado y no regenerado (por la ausencia de oxígeno) da lugar a la formación de hidrogeniones que, al reaccionar con el bicarbonato, originan CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Este exceso de CO<sub>2</sub> se puede medir e indica un aumento del metabolismo anaerobio, además en condiciones de hipoperfusión este aumento se acentúa por la disminución en el aclaramiento dado por la disminución del flujo. El índice utilizado para valorar el grado de hipoxia tisular es la diferencia entre la pCO<sub>2</sub> arterial y la pCO<sub>2</sub> del tejido, como la PCO<sub>2</sub> venosa es considerada representativa de la PCO<sub>2</sub> tisular, se utiliza la medición de SvO<sub>2</sub>. Estudios en modelos animales de choque hemorrágico concluyeron una asociación significativa entre el aumento de la DCO<sub>2</sub> y el estado del choque(25-27). Varios ensayos clínicos y estudios retrospectivos, utilizando un punto de corte > 5 mmHg de DCO<sub>2</sub>, prueban su utilidad como un marcador temprano(28, 29). Un estudio en pacientes con choque séptico demostró que aquellos que presentaron diferencias arterio-venosas de CO<sub>2</sub> (DCO<sub>2</sub>) más altas tuvieron mayor mortalidad, asociado además de manera significativa a menores niveles de gasto cardiaco.(30), otro estudio mostró que el uso de los niveles de DCO<sub>2</sub>, sumado al

monitoreo de SvO<sub>2</sub> como metas de reanimación, mejoró la sobrevida y el aclaramiento de lactato comparado con el uso de sólo SvO<sub>2</sub>(31).

A pesar de los hallazgos son pocos los estudios clínicos disponibles para definir el verdadero papel de la DCO<sub>2</sub>, como un marcador temprano y confiable de hipoperfusión tisular por lo cual tiende a ser poco utilizado. Por consiguiente se considera de gran importancia un estudio en la población de pacientes críticos en general y determinar el papel de la DCO<sub>2</sub> en el diagnóstico temprano de la hipoxia tisular lo que permitiría tener más herramientas disponibles para poder iniciar un manejo oportuno y evitar las complicaciones posteriores que son de más difícil tratamiento y reversibilidad. Para este estudio se considera la hipótesis que el DCO<sub>2</sub> puede ser un marcador tan confiable y temprano de hipoperfusión tisular como el LS, el DB y la SvO<sub>2</sub>.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional analítico de prueba diagnóstica, en el que se observó y analizó el uso de los niveles de DCO<sub>2</sub> como un marcador de hipoperfusión tisular en los pacientes en estado crítico hospitalizados en Unidad de Cuidados Intensivos, correlacionando con los marcadores de hipoperfusión que se usan hoy en día.

La población sujeto de estudio la constituyeron adultos entre los 18 y 85 años hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos de la Clínica Gestión Salud que ameriten colocación de un catéter venoso central y de una línea arterial para monitoreo hemodinámico o toma de muestras al ingreso o durante su estancia en UCI en el periodo comprendido entre Octubre del 2015 hasta Marzo del 2016. Fueron excluidas las mujeres en estado de gestación o aquellos pacientes que presentaran hiperlactatemia cuyo escenario clínico no corresponda con hipoperfusión tisular.

Se tomó una muestra inicial al ingreso o al momento de la colocación del catéter venoso central y una muestra de la línea arterial, con un tiempo de diferencia no mayor de 5 minutos y se procesaron las muestras para gases venosos y arteriales respectivamente, con determinación de lactato sérico. Se estableció como punto de corte un DCO<sub>2</sub> hasta 5 mmHg para diagnóstico de hipoperfusión tisular, basado en estudios previos (25-27). Se realizaron tres determinaciones de la siguiente manera: basal (T0), a las 6 horas (T1) y a las 12 horas (T2).

Los puntos de corte para diagnóstico de hipoperfusión tisular del LS, SV0<sub>2</sub> y el DB fueron >2 mmol/L, <70% y < -2 mEq/L, respectivamente.

El análisis estadístico consistió de frecuencias absolutas y relativas de hipoperfusión utilizando los puntos de cortes de lactato, déficit de base (DB) y saturación venosa de oxígeno (SVO<sub>2</sub>), las cuantitativas se expresaron con medianas (Me) y rangos intercuartílico (RI) por su naturaleza no paramétrica estimada por prueba de Shapiro Wilk. Como estimación de asociación entre los valores de lactato, déficit de base y saturación venosa de oxígeno (SVO<sub>2</sub>) y el DCO<sub>2</sub> en las T0, T y T2 horas se utilizó el coeficiente de correlación Spearman (Rho) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Finalmente se realizó un análisis por curvas ROC para evaluar la utilidad diagnóstica de los niveles de DCO<sub>2</sub> en hipoperfusión tisular comparándolo con el LS, DB y SVO<sub>2</sub>, en este análisis se estimó la sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva para predicción de hipoperfusión del DCO<sub>2</sub>.

## **RESULTADOS**

En el periodo de estudio ingresaron 352 pacientes a la UCI de Gestión Salud, de estos sólo 70 pacientes cumplieron los criterios de selección y se les pudo realizar el protocolo de toma de gases arteriales y venosos. El 59,1% eran de sexo femenino y la mediana de edad general fue de 59 años (RI 48 - 74). El principal

diagnóstico de ingreso fue la sepsis con 29,6% seguido de falla cardiaca con 11,3% y ACV 9,9% (Figura 1).

Las medianas de lactato T0, T1 y T2 fueron de 1,70 mmol/L, 1,85 mmol/L y 1,70 mmol/L respectivamente con frecuencia de hipoperfusión tisular variable de 42,2%, 46,5% y 31,0% en los respectivos tiempos medidos; por su parte el DB mostró una mediana basal de -3,80 mEq/L en T0, -2,0 mEq/L en T1 y -2 mEq/L en T2 y la frecuencia de hipoperfusión de 46% en T0, 34% en T1 y 32% en T2. Este mismo análisis mostró una mediana de SVO2 a T0 de 74,7%, 75% en T1 y a T2 de 78,0% con proporción de hipoperfusión de 32,4% en T0 y T1 y 22,5% en T2; las medianas de DCO2 en los tiempos de medición fueron 6 mmHg, 5 mmHg y 5 mmHg respectivamente (Tabla 1).

Se observó una asociación lineal positiva significativa entre los niveles de DCO2 y de lactato sérico en T0 ( $Rho=0,482$  IC 95% 0,280 - 0,643,  $p \leq 0,0001$ .) y en T2 ( $Rho=0,505$  IC 95% 0,308 - 0,660,  $p \leq 0,0001$ ). Las correlaciones entre DCO2 y DB fue lineal negativa en T0 con  $Rho= -0,292$  (IC 95% -0,492 a -0,063),  $p=0,0145$  el mismo análisis de Spearman entre los niveles de DCO2 y SVO2 mostró correlaciones negativas a T1 con  $Rho=-0,274$  (IC 95% -0,477 a -0,043) y a T2  $Rho=-0,306$  (IC 95% -0,504 a -0,079),  $p < 0,05$  (Tabla 2).

Las curvas ROC, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los niveles DCO2 para diagnóstico de hipoperfusión tisular tomando como patrones de oro los niveles de LS, DB y SvO2 basales en T0, T1 y T2 pueden observarse en la tabla 3. Cinco mmHg fue el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipoperfusión tisular cuando se utilizaba el LS como gold estándar para el diagnóstico, observándose además una tendencia a disminución de la sensibilidad y un aumento de la especificidad entre los diferentes tiempos de medida.

## DISCUSIÓN

Son pocos los estudios que correlacionan otras variables de hipoperfusión con DCO<sub>2</sub> en escenarios clínicos. Estudios recientes han mostrado que el DCO<sub>2</sub> es un buen predictor para hiperlactatemia por hipoperfusión(32). El presente estudio demostró una asociación lineal positiva entre el DCO<sub>2</sub> y el LS. Cuando el paciente crítico cursa con hipoperfusión tisular y entra en anaerobiosis, hay un aumento del LS como consecuencia de este tipo de metabolismo(33), además el ATP degradado y no regenerado (por la ausencia de oxígeno) da lugar a la formación de hidrogeniones que, al reaccionar con el bicarbonato, originan CO<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, llevando a un exceso de CO<sub>2</sub> tisular cuya eliminación no se puede compensar por la disminución del flujo. Esto puede explicar la asociación encontrada entre la hiperlactatemia y el aumento del DCO<sub>2</sub>. De hecho, resultados de investigaciones clínicas en pacientes en choque séptico han señalado que la disminución en la perfusión tisular es el principal determinante en la elevación del DCO<sub>2</sub> (26, 27, 34). Otro estudio reciente que valoró el papel del gasto cardiaco y marcadores de hipoperfusión tisular encontró una asociación inversa con el DCO<sub>2</sub>(35).

Los resultados del presente estudio sugieren que el DCO<sub>2</sub> podría ser un marcador fiable de hipoperfusión tisular en pacientes en estado crítico.

El análisis ROC mostró una sensibilidad y una especificidad significativas para predicción de hiperlactatemia en T<sub>0</sub>, con una tendencia a disminución en la especificidad en los tiempos T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub>. Esto se puede explicar por los resultados de otros estudios en los que situaciones de hipoxia celular distintas a la hipoperfusión no se asocian a un aumento del DCO<sub>2</sub>(36), demostrando que se requiere de la alteración en el flujo para que disminuya la remoción del CO<sub>2</sub> tisular, aumentando así el CO<sub>2</sub> venoso con respecto al arterial. De manera que es posible que en pacientes críticos que han cursado con hipoperfusión ésta pueda resolverse por el manejo instaurado durante la reanimación, disminuyendo así el DCO<sub>2</sub>, pero

pueden persistir otras circunstancias que compromentan la entrega de O<sub>2</sub>, como es el caso de la hipoxia hipóxica y la hipoxia anémica, que causan hiperlactatemia sin alterar el DCO<sub>2</sub>. Otra explicación es que en los pacientes con alteración del intercambio gaseoso hay un aumento de la PCO<sub>2</sub> arterial, por disminución en su eliminación por esta vía, y en consecuencia una disminución del gradiente arteriovenoso de CO<sub>2</sub>. Esto sugiere una mayor utilidad del DCO<sub>2</sub> en los estadios más tempranos del choque y su especificidad en la hiperlactatemia por hipoperfusión tisular

En este estudio se evidenció una asociación lineal negativa entre el DCO<sub>2</sub> y la SvO<sub>2</sub> a T1 y T2. Esto se puede deberse a que, dada su capacidad para medir el DO<sub>2</sub> global, la SvO<sub>2</sub> es incapaz de discriminar déficit de perfusión local, en situaciones como la sepsis, donde hay una alteración de la microcirculación o en la disfunción mitocondrial, condición conocida como hipoxia citopática; de manera que aun en presencia de hipoperfusión pueden encontrarse niveles de SvO<sub>2</sub> > 70%(37). Esto ha sido demostrado en otros estudios en modelos animales (25-27) y en distintos escenarios clínicos(7, 28, 32). Comparado con la SvO<sub>2</sub>, el LS ha demostrado mayor utilidad para pronóstico y predicción temprana de choque (1, 6, 23, 24). En varias situaciones de hipoperfusión demostrada se ha encontrado valores de SvO<sub>2</sub> normales (1) y que su uso como meta de reanimación no impacta en la mortalidad(38). Este hallazgo sugiere que el DCO<sub>2</sub> podría ser un mejor marcador de hipoperfusión comparado con la SvO<sub>2</sub>.

Estudios experimentales en modelos animales de choque hemorrágico han demostrado buena correlación entre el aumento de CO<sub>2</sub> tisular y el déficit de base(39, 40). Sin embargo en este estudio se halló una asociación lineal negativa entre el DB y el DCO<sub>2</sub>; hay que tener presente que una limitación de este estudio es que el choque en estos pacientes generalmente fue de tipo distributivo secundario a sepsis, mientras que la mayoría de los estudios en los que el DB ha mostrado mayor utilidad como marcador y pronóstico ha sido en el choque hipovolémico en pacientes con trauma(20, 21, 41). Este estudio muestra que, por

lo menos en los pacientes con hipoperfusión en el contexto de sepsis el DCO<sub>2</sub> podría ser un mejor marcador de este trastorno comparado con el DB. Se requieren estudios adicionales para compararlos en otros escenarios.

Una limitación importante del estudio fue la heterogeneidad del grupo, incluyendo distintos diagnósticos y mecanismos fisiopatológicos diferentes. La mayoría de los pacientes se agrupan en el contexto de sepsis lo que pudo limitar el papel de marcadores de referencia como el DB.

### **CONCLUSIONES**

La variable DCO<sub>2</sub> tiene una asociación lineal positiva con niveles de lactato en el paciente crítico:

El DCO<sub>2</sub> tuvo una asociación lineal negativa con DB y SvO<sub>2</sub> en pacientes con hipoperfusión tisular.

Son necesarios estudios que evalúen la relación entre el DCO<sub>2</sub> y eventos clínicos relevantes dentro de la evolución de los pacientes en estado crítico antes de recomendar su uso como un marcador pronóstico y una meta de reanimación confiable dentro de este grupo de pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jones A SN, Trzeciak S, Arnold R, Claremont H, Kline J. Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. *JAMA*. 2010;303(8):739-46.
2. Tissue hypoxia: how to detect, how to correct, how to prevent? Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Organized by the Societe de Reanimation de Langue Francaise, Cosponsored by the American Thoracic Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Journal of critical care*. 1997;12(1):39-47.
3. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO<sub>2</sub>, glycolysis, energetics, and intracellular PO<sub>2</sub>. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1990;68(3):833-42.
4. Cotton BA, Reddy N, Hatch QM, LeFebvre E, Wade CE, Kozar RA, et al. Damage control resuscitation is associated with a reduction in resuscitation volumes and improvement in survival in 390 damage control laparotomy patients. *Annals of surgery*. 2011;254(4):598-605.
5. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Critical care medicine*. 1992;20(1):80-93.
6. Cardinal Fernández PA, Olano E, Acosta C, Bertullo H, Albornoz H, Bagnulo H. Valor pronóstico del aclaramiento de lactato en las primeras 6 h de evolución en medicina intensiva. *Medicina Intensiva*. 2009;33(4):166-70.
7. Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, Gill J, Disselkamp M. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications. *Current opinion in critical care*. 2015;21(5):381-7.
8. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 2014;40(12):1795-815.
9. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *The Journal of physiology*. 2004;558(Pt 1):5-30.
10. Gjedsted J, Buhl M, Nielsen S, Schmitz O, Vestergaard ET, Tonnesen E, et al. Effects of adrenaline on lactate, glucose, lipid and protein metabolism in the placebo controlled bilaterally perfused human leg. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2011;202(4):641-8.

11. Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA. Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. *Shock* (Augusta, Ga). 2000;14(2):215-21.
12. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208-15.
13. Carrillo R NJ, Carrillo J. Saturación venosa central. Conceptos actuales. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2007;30(3):165-71.
14. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*. 1989;95(6):1216-21.
15. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):514-20.
16. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(16):1025-32.
17. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, Rohman M, Stahl WM. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *Journal of the American College of Surgeons*. 1996;183(2):145-54.
18. Chaves A RE. La tonometría gástrica como complemento de la monitorización en pacientes críticos. *Rev Col Anest*. 1999;27:29-34.
19. Chang MC, Meredith JW. Cardiac preload, splanchnic perfusion, and their relationship during resuscitation in trauma patients. *The Journal of trauma*. 1997;42(4):577-82; discussion 82-4.
20. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *The American Journal of Surgery*. 2003;185(5):485-91.
21. Laverde Sabogal CE, Correa Rivera AF, Joya Higuera AY. Lactato y déficit de bases en trauma: valor pronóstico. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2014;42(1):60-4.
22. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Critical care*. 2004;8(5):373-81.
23. Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Lactate or ScvO2 as an endpoint in resuscitation of shock states? *Minerva Anestesiol*. 2013;79(9):1049-58.

24. Bakker J CM, Leon M, Gris P, Vincent J-L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99:956-62.
25. Williams KB, Christmas AB, Heniford BT, Sing RF, Messick J. Arterial vs venous blood gas differences during hemorrhagic shock. *World journal of critical care medicine*. 2014;3(2):55-60.
26. Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. *Anesthesia and analgesia*. 1991;73(5):576-82.
27. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Critical care medicine*. 1994;22(1):121-5.
28. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, et al. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical care*. 2010;14(5):R193.
29. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke KD, Sander M. Central Venous-Arterial pCO<sub>2</sub> Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2015;29(3):646-55.
30. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation*. 1986;74(5):1071-4.
31. Mallat J PF, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. . Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock. *European journal of anaesthesiology*. 2014;31:371–80.
32. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Critical care medicine*. 2013;41(6):1412-20.
33. Mansjoer A, George YW. Pathophysiology of critical ill patients: focus on critical oxygen delivery. *Acta medica Indonesiana*. 2008;40(3):161-70.
34. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive care medicine*. 2006;32(4):516-23.

35. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, et al. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive care medicine*. 2014;40(3):404-11.
36. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Badie J, Pozo M, et al. Intramucosal-arterial PCO<sub>2</sub> gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Critical care*. 2002;6(6):514-20.
37. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Annals of emergency medicine*. 2010;55(1):40-6.e1.
38. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *The New England journal of medicine*. 2014;370(18):1683-93.
39. Kisaka T, Cox TA, Dumitrescu D, Wasserman K. CO<sub>2</sub> pulse and acid-base status during increasing work rate exercise in health and disease. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2015;218:46-56.
40. Hutchings SD, Naumann DN, Watts S, Wilson C, Burton C, Wendon J, et al. Microcirculatory perfusion shows wide inter-individual variation and is important in determining shock reversal during resuscitation in a porcine experimental model of complex traumatic hemorrhagic shock. *Intensive care medicine experimental*. 2016;4(1):17.
41. Abassi ZA, Okun-Gurevich M, Abu Salah N, Awad H, Mandel Y, Campino G, et al. Potential early predictors for outcomes of experimental hemorrhagic shock induced by uncontrolled internal bleeding in rats. *PloS one*. 2013;8(11):e80862.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Mediciones y proporción de hipoperfusión en T0 (basal), T1 (6h) y T2 (12h) de lactato, DB SVO2 y DCO2**

	T0		T1		T2	
	Me [RI]	n (%)	Me [RI]	n (%)	Me [RI]	n (%)
Lactato	1,70 [1,05 a 3,20]	30 (42,2)	1,85 [1,20 a 3,00]	33 (46,5)	1,70 [1,05 a 2,30]	22 (31,0)
DB	-3,80 [-10,00 a 2,45]	46 (64,8)	-2,00 [-8,00 a 2,85]	34 (47,9)	-2,00 [-6,55 a 1,85]	33 (46,5)
SvO2	74,0 [67,5 a 79,5]	23 (32,4)	75,0 [68,0 a 81,0]	23 (32,4)	78,0 [70,5 a 83,8]	16 (22,5)
DCO2	6 [4 a 9]		5 [3 a 8]		5 [3 a 6]	

**Tabla 2. Correlación Rho de Spearman de los valores de DCO2 con las mediciones de Lactato, DB y SVO2 T0, T1, T2**

	T0			T1			T2		
	Rho	IC 95%	P	Rho	IC 95%	P	Rho	IC 95%	P
Lactato	0,482	0,280 a 0,643	0,0001	0,492	0,292 a 0,651	<0,0001	0,505	0,308 a 0,660	<0,0001
DB	-0,292	-0,492 a -0,063	0,0145	-0,159	-0,379 a 0,077	0,1826	-0,151	-0,371 a 0,085	0,2057
SVO2	-0,218	-0,430 a 0,016	0,0681	-0,274	-0,477 a -0,043	0,0219	-0,306	-0,504 a -0,079	0,0104

**Tabla 3. Análisis por curvas ROC y propiedades diagnósticas del DCO2 para diagnóstico de hipoperfusión tisular tomando como patrones de oro los niveles de lactato, DB y SVO2 basales, a las 6 y 12 horas**

	Corte	Sens	Esp	AUC	IC	P
<b>T0</b>						
Lactato	> 5	93,3	68,3	0,847	0,742 a 0,921	0,0001
DB	> 5	65,2	56,0	0,629	0,506 a 0,741	0,0557
SvO2	> 5	73,9	50,0	0,583	0,460 a 0,699	0,2619
<b>T1</b>						
Lactato	> 5	72,7	78,9	0,766	0,650 a 0,858	0,0001
DB	> 5	55,9	64,9	0,579	0,456 a 0,696	0,2434
SvO2	> 5	82,6	41,7	0,580	0,457 a 0,696	0,2781
<b>T2</b>						
Lactato	> 5	86,4	83,7	0,859	0,755 a 0,930	0,0001
DB	> 5	54,5	76,3	0,585	0,462 a 0,701	0,2132
SvO2	> 5	68,7	74,5	0,703	0,583 a 0,806	0,0106

**Figura 1. Frecuencia de diagnóstico de ingreso a UCI**

