

Utilidad de la diferencia venoarterial de CO₂ en la reanimación del paciente crítico

Arturo Javier Fuentes Gómez,* Enrique Monares Zepeda,** Ximena Ochoa Morales,* Juvenal Franco Granillo**

RESUMEN

Introducción: El índice de la diferencia venoarterial de CO₂ puede asociarse a estados de bajo gasto; su asociación con el gradiente arteriovenoso de oxígeno (DvaCO₂/DavO₂) ha sido propuesta como marcador no invasivo de hipoperfusión tisular, pero su impacto en la mortalidad del paciente crítico no es claro. **Objetivo:** Estimar la capacidad de la relación DvaCO₂/DavO₂ para guiar la reanimación y predecir la mortalidad del paciente crítico en estado de choque al ingreso y a las 24 y 48 horas. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 110 pacientes en estado de choque, con muestras de gasometrías arterial y venosa simultáneas para determinar el DvaCO₂/DavO₂. Se realizó un análisis multivariado para predecir la mortalidad y depuración de lactato. En forma adicional, se construyeron curvas ROC con estas variables. **Resultados:** La mortalidad intrahospitalaria fue de 35%. Las variables que fueron significativamente menores en el grupo de supervivientes fueron lactato al ingreso y DvaCO₂/DavO₂ a las 48 horas. El rendimiento diagnóstico de DvaCO₂/DavO₂ para predecir la mortalidad fue superior a las 48 horas, con AUC = 0.81 (0.72-0.90). DvaCO₂/DavO₂ también demostró ser un buen marcador para discriminar lactato > 4 mmol/L a las 48 horas, con AUC = 0.79 (0.71-0.88). **Conclusiones:** La persistencia de DvaCO₂/DavO₂ elevada a las 48 horas tiene buena capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria e hiperlactatemia persistente.

Utility of the venoarterial CO₂ difference in the resuscitation of septic shock patients

ABSTRACT

Introduction: The venoarterial CO₂ difference has been associated with low cardiac-output states. Its association with arteriovenous O₂ content difference (DvaCO₂/DavO₂) is proposed as a non-invasive marker of tissue hypoperfusion, but its impact over mortality in critical care patients is uncertain. **Objective:** To determine the ability of DvaCO₂/DavO₂ to guide the resuscitation and predict the mortality of critical patients in shock status at zero, 24, and 48 hours. **Material and methods:** Retrospective study of 110 critical care patients in shock status. Arterial and venous blood gases were obtained simultaneously to calculate DvaCO₂/DavO₂. Multivariate analysis was conducted to predict mortality and lactate clearance. Additionally, ROC curves were built comparing intrahospitalary mortality with those variables. **Results:** Intrahospitalary mortality was 35%. Variables with statistically minor values in survivors were lactate upon ICU admission and DvaCO₂/DavO₂ at 48 hours. At 48 hours, the ability of DvaCO₂/DavO₂ to predict mortality has AUC = 0.81 (0.72-0.90). DvaCO₂/DavO₂ seems to be a good marker to discriminate lactate > 4 mmol/L at 48 hours, with AUC = 0.79 (0.71-0.88). **Conclusions:** DvaCO₂/DavO₂ persistently high at 48 hours is a good predictor of intrahospitalary mortality and persistent hyperlactatemia.

* Residente de Medicina Crítica del Centro Médico ABC. Universidad Nacional Autónoma de México.

** Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro», Centro Médico ABC Observatorio.

Recibido para publicación: 12/10/2018. Aceptado: 16/11/2018.

Correspondencia: Dr. Arturo Javier Fuentes Gómez

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Álvaro Obregón, Ciudad de México. Teléfono: (+52) 55-5230-8000
E-mail: art_fuentest@yahoo.com.mx

Abreviaturas:

- AdH = Vasopresina.
- CaO₂ = Contenido arterial de oxígeno.
- CO₂ = Dióxido de carbono.
- CvO₂ = Contenido venoso de oxígeno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medicgraphic.com/analesmedicos>

DavO₂ = Diferencia arteriovenosa de oxígeno.

DvaCO₂ = Diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

DvaCO₂/DavO₂ = Delta de contenidos de CO₂ y oxígeno.

dOB = Dobutamina.

EO₂ = Extracción de oxígeno.

Hb = Hemoglobina.

LVS = Levosimendán.

MIL = Milrinona.

NE = Norepinefrina.

PaO₂ = Presión arterial de oxígeno.

PaCO₂ = Presión arterial de dióxido de carbono.

PvO₂ = Presión venosa de oxígeno.

PvCO₂ = Presión venosa de dióxido de carbono.

PVC = Presión venosa central.

POAP = Presión de oclusión de la arteria pulmonar.

RVS = Resistencias vasculares sistémicas.

RVP = Resistencias vasculares pulmonares.

SVI = Índice de vasopresores e inotrópicos.

SvO₂ = Saturación venosa de oxígeno.

VL = Volumen latido.

Palabras clave: Choque séptico, hipoperfusión tisular, soporte vasopresor, hiperlactatemia.

Nivel de evidencia: II

INTRODUCCIÓN

En el afán de mantener un óptimo monitoreo hemodinámico que permita obtener información del paciente crítico de la forma menos invasiva, más exacta y más accesible a la mayoría de las unidades de terapia intensiva, se han propuesto diferentes formas de valorar el estado de volemia, el gasto cardíaco y la probable respuesta a líquidos en diferentes poblaciones de pacientes críticos.¹⁻³ Los esfuerzos por comprender el comportamiento de la fisiología en estos pacientes se han traducido en buscar una herramienta que permita predecir el deterioro hemodinámico para poder tomar acciones preventivas y correctivas a tiempo, de forma que se generen estrategias para disminuir la morbilidad y mortalidad en las unidades de terapia intensiva, sobre todo en los pacientes sépticos, una población en la cual no se han logrado disminuir a pesar de los avances en los últimos años.^{4,5}

Al hacer referencia al monitoreo hemodinámico aparecen en la literatura múltiples modalidades que van desde las más invasivas hasta otras que pueden realizarse a la cama del paciente; algunas de ellas proporcionan variables estáticas del estado del paciente en un punto determinado y otras, características dinámicas⁶ con un mayor valor clínico, permiten el seguimiento y evolución de forma continua.

En el espectro del monitoreo invasivo, el estándar de oro es el monitoreo de gasto cardíaco por termodiulación mediante un catéter de flotación de la arteria pulmonar. Esta técnica es cada vez menos empleada debido a su carácter invasivo, las complicaciones asociadas, la destreza que requiere su colocación y también porque los grandes estudios publicados no han demostrado que su utilización ayude a disminuir la mortalidad en el paciente crítico.⁷

Las variables bioquímicas más utilizadas en el paciente séptico son el lactato y el nivel de saturación venosa de oxígeno (SvO_2), pero no son ideales para predecir hipoperfusión tisular y presentan varias condiciones que dificultan su interpretación dependiendo del estado hemodinámico. En los pacientes que requieren un alto nivel de vasopresores, se puede generar un estado de vasoconstricción periférica intensa y puede originarse elevación secundaria del lactato sérico, además de que múltiples causas le restan especificidad como marca-

Key words: Septic shock, tissue hypoperfusion, vasopressor support, hyperlactatemia.

Level of evidence: II

dor de hipoperfusión tisular.⁸ Por su parte, la SvO_2 ha fracasado en demostrar ser una meta como parámetro único de reanimación; además, puede permanecer dentro de parámetros considerados «normales» a pesar de que horas antes se haya generado una alteración en el consumo de oxígeno cuando mantiene una reserva a través de mecanismos de compensación antes de que el consumo de oxígeno supere su disponibilidad y se convierta en una relación dependiente.⁹

De manera alternativa, diversos estudios han intentado validar diferentes algoritmos para la reanimación del paciente crítico, incluyendo el contexto de sepsis; en ellos, el seguimiento se realiza mediante la diferencia venosa-arterial de CO₂ obtenida de muestras de sangre venosa y arterial simultáneas.^{10,11} Un gradiente amplio correlaciona con estados hipodinámicos y se ha asociado de manera tradicional a bajo gasto cardíaco; sin embargo, estudios ulteriores demostraron que una diferencial de CO₂ amplia también puede coexistir con gasto cardíaco normal o aumentado, pero en contexto de flujo microcirculatorio deficiente, como ocurre en la sepsis.¹²

En fechas recientes, buscando una aplicación de la diferencia venoarterial de CO₂ para discriminar a este grupo de pacientes con un estado de hipoperfusión tisular, se propuso el índice DvaCO₂/DavO₂, que asocia en el denominador la diferencia de contenidos de oxígeno. Se ha establecido un punto de corte en 1.4 como marcador de alteración microcirculatoria y una perfusión deficiente a nivel tisular distal, con mayor producción de CO₂ que consumo de oxígeno, debido a la activación de vías anaerobias del metabolismo.^{13,14}

Conociendo que existe una buena disponibilidad para medir variables gasométricas durante el seguimiento de los pacientes sépticos en las unidades de terapia intensiva de nuestro país, mientras que el lactato no está disponible en el 100% de las mismas, el presente estudio propone al índice de la diferencia venoarterial de dióxido de carbono sobre el gradiente arteriovenoso de oxígeno (DvaCO₂/DavO₂) como una herramienta para predecir el desenlace de los pacientes críticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvo la autorización por los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Centro Médico ABC

con la clave TABC-19-38. Fue un estudio retrospectivo basado en la búsqueda de información de los expedientes electrónicos de los pacientes que fueron ingresados bajo el diagnóstico de choque séptico de 2015 a 2016. Se excluyeron los pacientes que no ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de la institución y aquéllos con datos incompletos o que no contaran con determinación simultánea de las gasometrías arterial y venosa al ingreso y durante su seguimiento a las 48 horas.

Para corroborar el diagnóstico de choque séptico se utilizaron los criterios previos de 2001, como el estado de falla circulatoria aguda caracterizado por hipotensión arterial persistente asociada a una infección sospechada o documentada. La hipotensión fue definida como la disminución en la presión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg, presión arterial media menor de 60 mmHg o una disminución de 40 mmHg por debajo de la basal.

De manera retrospectiva, se analizaron 50 pacientes críticos en choque séptico con soporte vasopresor o inotrópico. Se registraron las variables hemodinámicas que pudieron documentarse por métodos de monitoreo hemodinámico invasivo o mínimamente invasivo. Dentro de dichas variables hemodinámicas se consideró el gasto cardíaco, índice cardíaco, presión venosa central (PVC), presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) cuando estuvo disponible, así como variables secundarias, incluyendo resistencias vasculares sistémicas (RVS), volumen latido (VL) y resistencias vasculares pulmonares (RVP).

A partir de las determinaciones gasométricas, se registraron al ingreso y a las 24 y 48 horas las siguientes variables: presión arterial de oxígeno (PaO_2), presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2), presión venosa de oxígeno (PvO_2), presión venosa de dióxido de carbono (PvCO_2) y hemoglobina (Hb). Con estas variables se realizaron los siguientes cálculos:

$$\text{Contenido arterial de oxígeno } (\text{CaO}_2) = (\text{Hb} * 1.34 * \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 * 0.0031)$$

$$\text{Contenido venoso de oxígeno } (\text{CvO}_2) = (\text{Hb} * 1.34 * \text{SvO}_2) + (\text{PvO}_2 * 0.0031)$$

$$\text{Diferencia arteriovenosa de oxígeno } (\text{DavO}_2) = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$$

$$\text{Extracción de oxígeno } (\text{EO}_2) = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$$

$$\text{Diferencia venoarterial de dióxido de carbono } (\text{DvaCO}_2) = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

$$\text{Índice diferencia venoarterial de } \text{CO}_2 \text{ sobre diferencia de contenidos de O}_2 = \text{DvaCO}_2 / \text{DavO}_2$$

Así mismo, se registró el nivel de fármacos vasopresores e inotrópicos, estandarizando sus niveles en

una sola variable denominada índice de vasopresores e inotrópicos (SVI).

Para estandarizar el nivel de vasopresores de cada paciente se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{SVI} = \text{NE } (\mu\text{g/min}) + \text{ADH } (\text{UI/min}) + \text{dOB } ((\mu\text{g/kg})/\text{min}) + \text{LVS } ((\mu\text{g/kg})/\text{min}) + \text{MIL } ((\mu\text{g/kg})/\text{min})$$

Se realizó la estadística descriptiva incluyendo medidas de tendencia central y de dispersión. Dentro de la estadística inferencial, para las variables categóricas se empleó prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher; se hizo análisis multivariado y se construyeron curvas ROC comparando la mortalidad con estas variables. El error alfa ajustado menor de 5% a dos colas fue considerado significativo. Se utilizó el paquete estadístico STATA SE v.11.0.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética en Investigación del Centro Médico ABC.

RESULTADOS

Se incluyeron 111 pacientes con edad promedio de 70 (DE \pm 11.6) años. Fueron varones 68.18 y 31.8% mujeres; su índice de masa corporal fue de $26.9 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$, la mediana de puntaje de Charlson de 5.9 (RIQ 4.6-8.1), la mediana de SAPS II de 45 (RIQ 35-54). El resto de las características al ingreso se detallan en el cuadro I.

De las variables gasométricas y cálculos derivados que fueron significativamente mayores en el grupo de defunciones destacan el lactato a las 48 horas —1.4 (DE \pm 0.7) versus 4.6 (DE \pm 3.1) p < 0.001—, así como el valor del índice $\text{DvaCO}_2/\text{DavO}_2$ a las 48 horas —1.1 (DE \pm 0.4) versus 1.6 (DE \pm 0.8) p < 0.001— (Cuadro II).

El grupo de pacientes que fallecieron no tuvo diferencias en las mediciones, con significancia estadística tras 24 y 48 horas. El grupo de pacientes supervivientes presentó disminución en el índice $\text{DvaCO}_2/\text{DavO}_2$ en los intervalos de ingreso-48 horas y 24-48 horas (dCohen = 0.65), con una magnitud moderada (Cuadro III).

El rendimiento diagnóstico de la $\text{DvaCO}_2/\text{DavO}_2$ para discriminar mortalidad fue superior al evaluarse a las 48 horas AUC = 0.81 (IC 95% 0.72-0.90), y también demostró tener buena capacidad para discriminar persistencia de lactato mayor de 4 mmol/L a las 48 horas, con un AUC = 0.79 (IC 95% 0.71-0.88) (Figura 1).

DISCUSIÓN

El presente estudio buscó evaluar el valor de $\text{DvaCO}_2/\text{DavO}_2$ durante el seguimiento y la reanimación

Cuadro I. Características demográficas y clínicas al ingreso comparativas para mortalidad.

	Supervivientes (n = 71)		Defunciones (n = 39)		p
Edad, años	69.9	11	70	12.9	0.7
Femenino, n (%)	25	71.4	10	28.6	0.3
Masculino, n (%)	46	61.3	29	38.7	
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	2,744.41	1,141.44	1,961.3	629.1	< 0.001

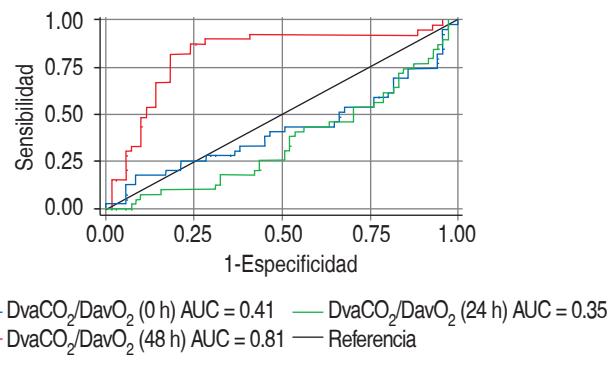
Cuadro II. Parámetros bioquímicos-gasométricos y cálculos derivados asociados con mortalidad.

	Supervivientes (n = 71)		Defunciones (n = 39)		p
SaO ₂ (24)	1.0	0.0	1.0	0.0	0.005
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 lactato 24-0	-0.1	0.4	0.2	0.9	0.047
Delta lactato 48-24	-0.1	0.5	0.5	1.0	< 0.001
CvO ₂ (48)	9.8	1.8	8.2	2.1	< 0.001
% Ext O ₂ (48)	28.1	8.6	41.4	9.9	< 0.001
DvaCO ₂ (48)	4.0	1.4	8.6	2.5	< 0.001
DvaCO ₂ /DavO ₂ (24)	1.9	1.4	1.4	0.7	0.039
DvaCO ₂ /DavO ₂ (48)	1.1	0.4	1.6	0.8	< 0.001

Cuadro III. Diferencia de medias para DvaCO₂/DavO₂ al ingreso y a las 24 y 48 horas.

Pares	Defunciones (n = 39)			Supervivientes (n = 71)			Tamaño del efecto (d_{Cohen})
	Media	DE	p	Media	DE	p	
Δ Ingreso-24 horas, media (DE)	0.48	1.74	0.088	0.142	1.68	0.480	-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

a 48 horas de pacientes con diagnóstico de choque. La mortalidad de la población estudiada fue alta, pero coincidió con otros estudios con el mismo perfil de pacientes bajo monitoreo hemodinámico avanzado, principalmente poblaciones con morbilidad y

**Figura 1.** Capacidad de la DvaCO₂/DavO₂ para discriminar mortalidad evaluada al ingreso y a las 24 y 48 horas.

mortalidad elevadas. Algunos trabajos tienen incluso tasas de mortalidad más elevadas, como el estudio inicial que propuso este índice, liderado por Mekontso-Dessap, en el cual se incluyeron sólo 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.¹³

La investigación de Trejo-Arteaga y sus colaboradores, realizada en población mexicana, sólo incluyó 28 pacientes, con una mortalidad global de 60%; sin embargo, fue un trabajo que únicamente determinó, con muy bajo poder estadístico, que una relación DvaCO₂/DavO₂ 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 contemplaron su utilidad como marcador de hipoperfusión tisular o reanimación.¹⁵

En el cuadro III incluimos el resultado de los parámetros gasométricos y los cálculos derivados; encontramos que la DvaCO₂ fue menor en el grupo de supervivientes a las 48 horas, con una DvaCO₂ de 4 mmHg versus 9 mmHg en el grupo de mortalidad intrahospitalaria. Ospina-Tascón describió 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.¹¹

La mortalidad de los pacientes críticos, analizando el valor de DvaCO₂/DavO₂, presentó un valor promedio de 1.1 en el grupo de supervivientes a las 48 horas, mientras que en el grupo de defunciones fue 1.6. Mekontso-Dessap, al igual que nuestra investigación, encontró una correlación positiva de la DvaCO₂/DavO₂ con lactato ($r = 0.57$), pero fue un estudio que realizó mediciones sólo en el momento de colocar el catéter de arteria pulmonar, sin mediciones subsecuentes,¹³ con los pacientes subóptimamente reanimados y quizás con un nivel de lactato que aún no había elevado a su valor máximo, pues se ha demostrado que el lactato es un buen marcador de hipoperfusión, pero tiene la desventaja de tardar más tiempo en elevarse.

Respecto al rendimiento del índice DvaCO₂/DavO₂ para discriminar mortalidad y lactato mayor de 4 mmol/L a las 48 horas, encontramos aceptables valores de AUC = 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 DvaCO₂/DavO₂ a las 24 horas de concluida la reanimación y encontró que este índice era un buen predictor de depuración de lactato, con AUC de 0.82.¹²

También se han reportado estudios donde se demostró que el uso conjunto del lactato y DvaCO₂/DavO₂ permite obtener mejores resultados. Ospina-Tascón¹⁶ encontró que los pacientes con DvaCO₂/DavO₂ > 1.0 y lactato > 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 DvaCO₂/DavO₂ para reemplazar el uso del lactato sérico en ciertas unidades de terapia intensiva, y aunque este último parámetro está disponible en muchos equipos de gasometría, en los países en vías de desarrollo, muchos equipos no se encuentran actualizados y no incluyen el cálculo de dicho parámetro; además, requiere reactivos adicionales y representa costos extra a los servicios de salud. En este contexto, DvaCO₂/DavO₂ podría sustituir al lactato, lo que disminuiría los costos en el seguimiento.

Nuestro estudio indica que este índice puede ser útil como guía de optimización de la reanimación de

los pacientes, sin encontrarse mayor beneficio cuando se continúa la administración de soporte en los casos que persisten con un valor de DvaCO₂/DavO₂ mayor de 1.4 después de las 48 horas del inicio del choque.

He y su grupo hallaron que pacientes con reanimación concluida y con DvaCO₂/DavO₂ menor de 1.23 se asociaban con depuraciones de lactato; sin embargo, aquéllos con valores de DvaCO₂/DavO₂ por arriba de este corte no eran depuradores de lactato a las ocho horas, aunque no reportaron su correlación con mortalidad.¹⁷ Otro estudio continuó la misma línea de investigación y demostró que aquellos pacientes con DvaCO₂/DavO₂ persistentemente elevada y lactato > 2 mmol/L tras la reanimación incrementaban la mortalidad a 28 días hasta 71%, mientras que una DvaCO₂/DavO₂ debajo de 1.4 y lactato < 2 mmol/L se asoció con el mejor pronóstico y mortalidad de solo 23.1%.¹⁸

El estudio que presentamos, aunque es retrospectivo, pudo reproducir algunos resultados de estos trabajos previos, sobre todo en el análisis a las 48 horas, tiempo tras la reanimación que no había sido evaluado antes. Además, resultó ser un mejor marcador para discriminar lactato mayor de 4 mmol/L, con AUC de 0.79.

Dentro de las limitaciones del índice DvaCO₂/DavO₂, al igual que la diferencia venoarterial de CO₂, su principal problema es el hecho que la relación entre la presión de CO₂ y el contenido de CO₂ no es lineal, estando influenciada por el efecto Haldane (en caso de disminución de la saturación de oxígeno de la hemoglobina), el grado de acidosis metabólica y el nivel de hematocrito.¹⁹

Finalmente, nuestro estudio también encontró que la depuración o normalización de los valores del índice DvaCO₂/DavO₂, 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 incrementó 0.2 en los no supervivientes, lo que demuestra el valor de la determinación seriada de DvaCO₂/DavO₂ para predecir desenlaces.

CONCLUSIÓN

Durante la reanimación del paciente en estado de choque, la persistencia a las 48 horas de un índice DvaCO₂/DavO₂ por arriba del punto de corte 1.4 y la probabilidad de depuración de lactato es baja. Dicha persistencia de la DvaCO₂/DavO₂ a las 48 horas mostró una adecuada capacidad para discriminar mortalidad intrahospitalaria y persistencia de lactato > 4 mmol/L, y sus mediciones seriadas para seguir su

normalización podrían ser parámetros para guiar la reanimación cuando no se tiene disponible el nivel de lactato sérico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. Crit Care Clin. 2015; 31 (1): 89-111.
2. García X, Pinsky MR. Clinical applicability of functional hemodynamic monitoring. Ann Intensive Care. 2011; 1: 35.
3. Suess EM, Pinsky MR. Hemodynamic monitoring for the evaluation and treatment of shock: what is the current state of the art? Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36 (6): 890-898.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017; 43 (3): 304-377.
5. Gupta T, Puskarich MA, DeVos E, Javed A, Smotherman C, Sterling SA et al. Sequential organ failure assessment component score prediction of in-hospital mortality from sepsis. J Intensive Care Med. 2018; 885066618795400. doi: 10.1177/0885066618795400.
6. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Monitoring: from cardiac output monitoring to echocardiography. Curr Opin Crit Care. 2015; 21 (5): 395-401.
7. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. Lancet. 2005; 366 (9484): 472-477.
8. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. J Mitochondrion. 2014; 17: 76-100.
9. Van Beest P, Wietasch G, Scheeren T, Spronk P, Kuiper M. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal—yet unfinished puzzle. Crit Care. 2011; 15 (5): 232.
10. Mallat J, Vallet B. Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock. Minerva Anestesiol. 2015; 81 (4): 419-425.
11. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. Crit Care. 2013; 17 (6): R294.
12. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. Crit Care. 2015; 19: 126.
13. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. Intensive Care Med. 2002; 28 (3): 272-277.
14. 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. Crit Care Med. 2013; 41 (6): 1412-1420.
15. Trejo-Arteaga A, Martínez-Zubierta 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 pronósticos en pacientes en estado de choque. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int. 2016; 30 (2): 119-126.
16. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. Intensive Care Med. 2015; 41 (5): 796-805.
17. He HW, Liu DW, 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 (1): 76-81.
18. Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang H, Wang M. 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.
19. Jakob SM, Groeneveld AB, Teboul JL. Venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ difference ratio as a resuscitation target in shock states? Intensive Care Med. 2015; 41 (5): 936-938.