



# **Significado de la Saturación Venosa Central en la Sepsis Experimental.**

## **Análisis de datos**

**Ciclo de Metodología Científica II.**

**2015**

**Trabajo de Investigación**

Br. Eliana Cardarello, Br. Marcelo Méndez, Br. Leticia Pérez, Br. Ivanna  
Pertuso, Br. Valentina Sugo

Orientador: Prof. Dr. F. Javier Hurtado

Depto. de Fisiopatología. Facultad de Medicina

# Índice

<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>7</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>7</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>8</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>9</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>10</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>12</b>
<b>Limitaciones del estudio.....</b>	<b>16</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>17</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>18</b>
<b>Anexo.....</b>	<b>23</b>

## **Resumen**

**Introducción.** La saturación venosa mixta (SvO<sub>2</sub>) es un parámetro metabólico clave para evaluar el metabolismo del O<sub>2</sub> y la perfusión tisular en condiciones patológicas. Su medida puede resultar compleja por lo que se ha propuesto la saturación de la vena cava superior (ScvsO<sub>2</sub>) como parámetro equivalente. La ScvsO<sub>2</sub>, que fue incorporada hace más de 10 años en el Protocolo de Resucitación Precoz Guiado por Objetivos, para el manejo del shock séptico, ha sido cuestionada por estudios recientes.

**Objetivos.** Estudiar el valor de SvO<sub>2</sub>, de ScvsO<sub>2</sub> y de la saturación venosa de otros compartimentos vasculares en un modelo experimental de shock endotóxico.

**Metodología.** Análisis retrospectivo de una base de datos hemodinámicos y metabólicos obtenidos del Proyecto: "*Sepsis y disfunción multiorgánica. Resucitación precoz guiada por objetivos y terapias coadyuvantes*" del Dpto. de Fisiopatología.

**Resultados.** Se encontró correlación significativa de SvO<sub>2</sub> con la ScvsO<sub>2</sub>. El valor promedio de la diferencia entre ambas fue de -0.22 % y los límites de concordancia fueron de -26.9 a 26.5 %. La contribución de los compartimento vasculares estudiados, al valor de la SvO<sub>2</sub>, varía con el patrón hemodinámico generado por el tratamiento de resucitación. Descensos y aumentos de la SvO<sub>2</sub> se acompañaron de incrementos significativos del Lactato plasmático.

**Conclusiones.** La media de la ScvsO<sub>2</sub> no es equivalente a la SvO<sub>2</sub>. Valores altos de SvO<sub>2</sub> no descartan la existencia de disoxia tisular. La medida simultánea de lactato plasmático puede ayudar a despistar alteraciones de la oxigenación tisular durante el shock endotóxico.

Palabras clave. Sepsis, Shock Endotóxico, Saturación Venosa Mixta, Saturación Venosa Central

## **Introducción**

La sepsis severa y el shock séptico son, en muchas ocasiones, la vía final de desenlace de una gran cantidad de situaciones patológicas entre las que se cuentan las enfermedades oncológicas, los estados de inmunodepresión, las complicaciones relacionadas con el trasplante de órganos, complicaciones postoperatorias de cirugía mayor, el politrauma, etc. Además, las infecciones nosocomiales por gérmenes multiresistentes pueden dar origen a cuadros sépticos en paciente internados por otros motivos, siendo éste uno de los eventos adversos más temidos dentro de la medicina hospitalaria. La cantidad de casos de sepsis severa y shock séptico se ha incrementado a lo largo de los años. Ello se relaciona, entre otras cosas, con el aumento de la expectativa de vida y la mayor exposición de la población a tratamientos invasivos, que pueden determinar complicaciones infecciosas. Además, para su tratamiento se insume una gran cantidad de recursos humanos, tecnológicos y económicos de las estructuras sanitarias y de la sociedad. Finalmente, en el mejor de los casos, superado el episodio, se puede acompañar de períodos de recuperación muy prolongados, que con frecuencia arrastran secuelas o disfunciones, que limitan el reintegro del paciente a una vida activa.

Si bien la sobrevida general de la sepsis ha mejorado a lo largo de los últimos años, la mortalidad global continua siendo inaceptablemente elevada. Esta mortalidad puede alcanzar cifras de alrededor de 25 a 30 % en países desarrollados. En nuestro medio, estudios recientes han encontrado que la mortalidad del shock séptico, en pacientes internados en unidades de medicina intensiva, es próxima al 50 %. (1-6)

La complicación más importante de la sepsis es el shock séptico. Este reconoce diferentes formas de presentación clínica y asocia disfunciones cardiovasculares centrales y periféricas. La disfunción de la bomba cardíaca ocurre por depresión de la contractilidad miocárdica y genera compromiso sistólico y diastólico. El compromiso periférico es típico de la sepsis ya que involucra, por efecto de toxinas y mediadores químicos, como las citoquinas inflamatorias, una disfunción de los mecanismos de regulación de tono vasomotor y alteraciones severas de la permeabilidad capilar. (7) En particular, los trastornos microcirculatorios dominan el cuadro hemodinámico y conducen a un estado de vasoplejia con pérdida de la capacidad del aparato cardiovascular de adaptar el aporte a las necesidades de oxígeno del organismo. (8-11) A lo anterior, se asocian los trastornos metabólicos por disfunción mitocondrial y del metabolismo energético celular. (12, 13) Sea por la disfunción cardiovascular o celular, se produce un estado de disoxia tisular que conduce a metabolismo anaeróbico y acidosis láctica. En este contexto, los tratamientos de resucitación hemodinámica cobran un rol fundamental en interrumpir el círculo de la hipoperfusión y la disoxia tisular. Para evaluar la severidad del estado de shock y la respuesta al tratamiento es necesario medir variables hemodinámicas, como la presión arterial,

la presión venosa central, o el gasto cardíaco. Sin embargo, son las variables metabólicas como la saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>), o la medida de las concentraciones de lactato plasmático, las que tienen mayor valor pronóstico. (14-16)

La correcta oxigenación tisular supone, en todo momento, una Disponibilidad de O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) adecuada a la demanda metabólica. Esta última se modifica de acuerdo a los requerimientos de cada tejido y, a pesar de que no puede ser medida de manera directa, se estima por el cálculo del Consumo sistémico de Oxígeno (VO<sub>2</sub>). La relación entre VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>, expresada en porcentaje, es conocida como Extracción de O<sub>2</sub> (EO<sub>2</sub>), vale decir, el porcentaje o fracción del oxígeno que el organismo utiliza para realizar todas las funciones metabólicas. La EO<sub>2</sub> se puede calcular también a partir de los contenidos de O<sub>2</sub> de la sangre arterial (CaO<sub>2</sub>) y venosa mixta (CvO<sub>2</sub>), obtenida en la arteria pulmonar por la fórmula  $EO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$ ; o su fórmula equivalente simplificada:  $EO_2 = (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$ . De alguna manera también se puede decir que el valor de la saturación venosa mixta (SvO<sub>2</sub>), aquella obtenida en la arteria pulmonar, expresa el balance de la relación VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub>.

La DO<sub>2</sub> representa el flujo total de oxígeno en la sangre arterial y está determinada por el Gasto Cardíaco (GC) y el Contenido arterial de O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>). En situaciones como el Shock circulatorio o en las hipoxemias graves, donde hay disminución significativa de la DO<sub>2</sub>, el VO<sub>2</sub> puede mantenerse en parte por la capacidad del organismo de modificar el porcentaje de EO<sub>2</sub>. (17) La SvO<sub>2</sub> resulta entonces un dato fundamental para el cálculo de la diferencia de contenidos arterio-venoso de O<sub>2</sub> que intervienen en la fórmula del VO<sub>2</sub>. Más aún, el consumo sistémico sólo puede ser calculado con muestras de sangre venosa mixta, ya que cualquier otra muestra de sangre venosa, no informaría sobre fenómenos sistémicos, sino de mecanismos locales, según el territorio de donde provenga la misma.

En situaciones patológicas, la SvO<sub>2</sub> se modifica sea por ascenso o descenso de sus valores de referencia, siendo 70 % el valor considerado normal para esta variable. Esa misma referencia se ha propuesto como marcador de normalidad y como objetivo para el manejo terapéutico de la sepsis grave y el shock séptico. En términos generales una SvO<sub>2</sub> baja predice mala oxigenación tisular y ello está probablemente relacionado con estados de bajo gasto cardíaco e hipoperfusión tisular y consecuentemente, con acidosis láctica. (18, 19) Sin embargo, al menos en la sepsis, los valores normales o altos de la SvO<sub>2</sub> no necesariamente garantizan una adecuada oxigenación tisular. Esto podría ser consecuencia de una mala distribución de la perfusión tisular, por trastornos microcirculatorios que impidan la llegada del O<sub>2</sub> a los tejidos, operando como un verdadero mecanismo de shunt periférico. (10, 11) Cualquiera sea el caso, la medida del Lactato plasmático se constituye en un marcador de daño metabólico que, asociado a la SvO<sub>2</sub>, permite evaluar la severidad del cuadro clínico y monitorear la respuesta al tratamiento.

Si bien hay acuerdo general que la medida de la SvO<sub>2</sub> es un parámetro clave para evaluar el sufrimiento tisular, su instrumentación no deja de ser compleja ya que implica el abordaje de la arteria pulmonar para poder obtener las muestras de sangre venosa necesarias. Más aún, debido a estas dificultades, se ha propuesto utilizar la saturación de la vena cava superior (ScvsO<sub>2</sub>) como equivalente de la pulmonar. (18, 20, 21) Esta propuesta se basa en estudios clínicos que encuentran un paralelismo en la evolución temporal de ambas medidas en pacientes críticos. Sin embargo, resulta necesario señalar que las magnitudes de estas variables podrían no ser concordantes. Generalmente, el valor absoluto de la ScvsO<sub>2</sub> es algo mayor que el de la SvO<sub>2</sub>, aunque en ocasiones, estos términos se pueden invertir.

No obstante estas consideraciones, un grupo de investigadores demostró, en un estudio realizado en el año 2001, que la mortalidad en la sepsis severa y del shock séptico podía ser disminuida. Así, al aplicar lo que llamaron Protocolo de Resucitación Precoz Guiado por Objetivos (Early Goal Directed Therapy, EGDT), demostraron que la mortalidad del shock séptico a los 28 días disminuía de manera significativa de 45 a 30 %. Este protocolo proponía valores bien definidos de presión arterial media (PAM) y presión venosa central (PVC) como guías de tratamiento hemodinámico, agregando el valor de saturación de vena cava superior (ScvsO<sub>2</sub>) como parámetro de control metabólico. (22, 23) Dados los resultados positivos de este protocolo, la propuesta fue rápidamente recomendada a nivel mundial por los Consensos de la Campaña para la Sobrevida de la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign, SSC). (24-26) No obstante estos resultados alentadores, fue difícil reproducir los mismos en otros contextos clínicos por lo cual se generaron dudas respecto a su eficacia como guías del tratamiento. Más recientemente, a partir del año 2014 se publicaron varios estudios clínicos multicéntricos y randomizados en pacientes con shock séptico que trataron de responder estas preguntas. Así, se comparó el protocolo EGDT con otros protocolos de resucitación y con el tratamiento habitual. Se entiende por tratamiento habitual aquel que se realiza comúnmente por los equipos médicos de salas de emergencia. Estos estudios mostraron que la mortalidad era similar en todos los grupos, independientemente del protocolo utilizado. Además, el hecho de haber realizado o no el monitoreo de la ScvsO<sub>2</sub> no se constituía en un factor determinante para el éxito del tratamiento. En todos los casos, la mortalidad registrada fue mejor a los resultados mostrados por los trabajos de Rivers. (27-29)

En base todos estos elementos, se ha generado la necesidad de discutir el rol fisiológico, vale decir, el valor y las limitaciones de estas variables, en particular de la saturación venosa mixta y de la vena cava superior en el contexto de la sepsis grave y del shock séptico.

Un análisis fisiopatológico del comportamiento de la ScvsO<sub>2</sub> y de las variables que

contribuyen a conformar el valor de la SvO<sub>2</sub> podría contribuir a una mejor comprensión de las alteraciones metabólicas que se desarrollan durante la sepsis severa y el shock séptico. Este análisis va más allá del marco puramente conceptual ya que de sus conclusiones se pueden derivar consecuencias clínicas muy importantes.

### **Objetivo general**

El objetivo principal de esta investigación será estudiar el comportamiento de las saturaciones venosas de arteria pulmonar y de otros compartimentos vasculares, en situación normal y durante el shock endotóxico, en un modelo animal experimental. Secundariamente, se analizará la asociación de la SvO<sub>2</sub> con otras variables como el gasto cardíaco y el lactato arterial

### **Objetivos específicos**

- Definir los determinantes de la SvO<sub>2</sub>.
- Valorar el comportamiento de la saturación venosa de otros compartimentos vasculares como vena cava superior (SvcsO<sub>2</sub>), vena cava inferior (SvciO<sub>2</sub>), y seno coronario (SscO<sub>2</sub>).
- Estudiar la correlación y la concordancia entre SvO<sub>2</sub> y SvcsO<sub>2</sub> por análisis de Bland-Altman.
- Evaluar la relación de SvO<sub>2</sub> con otras variables hemodinámicas y metabólicas como gasto cardíaco (GC) y lactato arterial.
- Estudiar los efectos de la resucitación hemodinámica sobre éstos parámetros.

## Metodología

El trabajo de investigación consistió en realizar un análisis retrospectivo de una base de datos hemodinámicos y metabólicos obtenidos durante la realización del Proyecto de Investigación: "*Sepsis y disfunción multiorgánica. Resucitación precoz guiada por objetivos y terapias coadyuvantes*" del Dpto. de Fisiopatología. La metodología experimental fue descrita en detalle en un artículo recientemente publicado por López A, y col. (30) Este proyecto fue realizado siguiendo las normas nacionales e internacionales respecto del uso de animales de laboratorio con fines de investigación. El mismo fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA) de la Facultad de Medicina (Exp. N° 071140-000310-07, Facultad de Medicina, Mayo 2007).

Para el modelo experimental se utilizaron treinta y dos cerdos, con un peso promedio de  $24,2 \pm 4$  kg. Todos los animales recibieron anestesia con ketamina (5 mg / kg i.m), seguido de tiopental (10 mg / kg, i.v), y analgesia con fentanilo (0,01 mg / kg i.v.). Después de la anestesia sistémica y local (lidocaína al 1%) se realizó una traqueostomía para asegurar la ventilación mecánica (Amadeus Hamilton Medical AG, Switzerland). Se utilizó ventilación controlada por volumen con apoyo de bloqueo neuromuscular con atracurio (0,6 mg / kg / h, i.v.) en infusión continua. El nivel de anestesia y del bloqueo neuromuscular se controlaron con monitoreo de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y de los esfuerzos respiratorios frente a estímulos nociceptivos. La frecuencia respiratoria del ventilador se ajustó para mantener una presión parcial de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ) entre 40 a 45 mm Hg.

Después de la anestesia se cateterizaron la arteria y la vena femoral derecha. Se midió la presión arterial sistémica de manera continua con un catéter de estado sólido (modelo Millar SPC-370, 7F, 120cm, MILLAR Instruments Inc., Houston, TX, EE.UU.). Se colocó un catéter en la arteria pulmonar con el que se midió la presión venosa central (PVC), la presión arterial pulmonar (PAP), y la presión de oclusión arterial pulmonar (POAP). La saturación venosa mixta de oxígeno ( $\text{SvO}_2$ ) se obtuvo tomando muestras de sangre por el extremo distal de catéter pulmonar. El gasto cardíaco (GC) se midió por la técnica de termodilución (Oximetrix 3 Computer, Abbott, Chicago, IL, USA). De manera simultánea con las medidas anteriores se midió la saturación venosa de vena cava superior ( $\text{SvcsO}_2$ ), vena cava inferior ( $\text{SvciO}_2$ ) y seno coronario ( $\text{SscO}_2$ ). Para ello, se colocaron catéteres de manera apropiada en cada compartimiento vascular. La correcta posición de los mismos se corroboró post mortem en todos los casos. El lactato arterial, la saturación arterial y venosa, junto con el estudio completo de los gases en sangre, se midieron con un analizador de gases en sangre (Serie ABL 700, Radiometer. Copenhague, Dinamarca). Todas las muestras de sangre se tomaron simultáneamente y por duplicado para minimizar los errores pre-analíticos. El valor medio de



estas muestras fue tomada para cada variable. Luego de la instrumentación inicial, se obtuvo una primera medida de todas las variables que corresponde al tiempo cero o basal (T0). Todas las mediciones se repitieron cada 60 minutos, hasta los 240 minutos (T60, T120, T180 y T240). Finalmente, los animales se sacrificaron con una sobredosis de tiopental, seguido de una inyección en bolo de cloruro de potasio.

Como muestra la Figura 1, los animales fueron aleatoriamente asignados a uno de cuatro grupos:

- Grupo LPS (LPS). Estos animales recibieron solución salina isotónica en perfusión basal, pero no fueron tratados con soporte hemodinámico alguno luego de la inyección de lipopolisacárido de la endotoxina de *Escherichia coli* (LPS, serotipo 0111: B4, Sigma -Aldrich St. Louis, MO, EE.UU)
- El Grupo de Protocolo de Resucitación Temprana (PRT), se trató desde el principio de la siguiente manera: a) la expansión de volumen con solución de gelatina (Haemacell, 250 ml/h) a partir de la medida basal (T0), durante los primeros 120 minutos; b) Noradrenalina 0,1 mcg / kg / min que se inició 60 minutos después de suministrar LPS; c) dobutamina 10 mcg / kg / min que se inició a los 120 minutos después de suministrar LPS. Las dosis de las drogas fueron definidas a partir de experimentos piloto realizados con anterioridad. Las dosis seleccionadas fueron eficaces para mantener una presión arterial media entre 50-60 mm Hg y para aumentar el índice cardíaco en comparación con los valores basales.
- El Grupo de Protocolo de Resucitación Tardía (PRT) se trató de igual manera que el grupo anterior pero comenzando la misma con un retraso de 1 hora luego de la administración de LPS.
- Grupo Sham. Estos animales recibieron solamente solución salina basal y sirvieron como controles sanos.

Una vez obtenidos los valores de las saturaciones venosas, se calcularon las diferencias para cada tiempo de estudio respecto de su valor basal. A partir de éstos datos y tomando como referencia el  $\Delta SvO_2$ , toda la población de datos se dividió en 3 subgrupos según que el cambio de saturación mixta hubiera sido  $\pm 3\%$  por encima o por debajo de sus valores basales. A estos subgrupos se les denominó  $\Delta SvO_2$  Baja,  $\Delta SvO_2$  Normal, o  $\Delta SvO_2$  Alta. Figura 2.

### **Análisis estadístico**

La distribución normal de las variables fue controlada por el test de Shapiro- Wilk. Para comparar variables cuantitativas en el tiempo se usó Análisis de varianza e una vía. La correlación entre  $SvO_2$  con otras variables se realizó con cálculo de coeficiente de correlación de Pearson. El estudio de concordancia de las variables se realizó mediante análisis de Bland-Altman. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

### *Cambios hemodinámicos y metabólicos en los diferentes grupos de estudio*

En la Tabla 1 se resumen los valores promedio  $\pm$  DE de saturación venosa de todos los compartimientos vasculares para cada grupo y tiempo de estudio. En la Tabla 2 se muestran los valores de correspondientes de PAM, GC y lactato arterial. De manera resumida estos resultados muestran los efectos de la Endotoxina (LPS) sobre la hemodinamia y el metabolismo de cada grupo. Así, el grupo LPS presenta un deterioro significativo de la PAM y del GC que permanecen disminuidos respecto de valores basales durante el tiempo de estudio ( $p < 0.05$ ). Se observó también una tendencia no significativa al descenso de la saturaciones venosas y un incremento significativo del lactato arterial en el tiempo ( $p < 0.05$ ).

Por el contrario, el grupo Sham mostró estabilidad de todas las variables de estudio tanto hemodinámicas como metabólicas.

Por otra parte, los grupos de Resucitación Precoz y Tardío presentan incrementos del GC respecto de los valores basales ( $p < 0.05$ ), con una PAM relativamente conservada. Los valores de las saturaciones de arteria pulmonar mostraron una tendencia no significativa al aumento en el tiempo.

### *Correlación de SvO<sub>2</sub> con la saturación de los otros lechos vasculares.*

En el Gráfico 3, panel superior, se muestra la correlación entre SvO<sub>2</sub> y SvcsO<sub>2</sub>. Se observa una correlación positiva significativa entre los valores de ambas variables con  $r^2 = 0.48$  ( $p < 0.05$ ). En el panel central de la misma gráfica se muestra la correlación positiva entre SvO<sub>2</sub> y SvciO<sub>2</sub>,  $r^2 = 0.39$  ( $p < 0.05$ ). En el panel inferior, la correlación es más débil entre SvO<sub>2</sub> y SvcsO<sub>2</sub>, con un valor de  $r^2 = 0.08$ .

### *Correlación entre SvO<sub>2</sub> y GC*

La correlación encontrada entre SvO<sub>2</sub> y del GC se muestra en la Figura 4. Esta correlación es débil con un valor de  $r^2 = 0.20$  que igualmente resultó de significación estadística ( $p < 0.05$ ).

### *Análisis de Concordancia entre SvO<sub>2</sub> y ScvO<sub>2</sub>*

Mediante análisis de Bland-Altman se estudió la concordancia entre SvO<sub>2</sub> y ScvO<sub>2</sub>. En la gráfica 5 se observa que el valor promedio de la diferencia fue de -0.22 %. Por otro lado, los límites de concordancia fueron amplios, con límite superior e inferior en cifras de 26.5 y -26.9 %, respectivamente.

### *Análisis de los cambios de SvO<sub>2</sub> respecto de valores basales ( $\Delta$ SvO<sub>2</sub>)*

Todo este conjunto de datos se representa en la Gráfica 2. En la parte central se reúnen los valores del subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Normal, comprendidos dentro de una diferencia de  $\pm$  3% respecto de los valores basales. Hacia el extremo izquierdo se presentan los valores del subgrupo definido como  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Bajo, y hacia la derecha se despliegan los valores del subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Alto, cuando las diferencias registradas estaban por debajo o por encima de 3% del basal, respectivamente.

La tabla 3 resume los datos promedio  $\pm$  DE de todas las variables de estudio según este criterio de agrupación. En el subgrupo de  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Baja mostró valores promedio significativamente menores de SvO<sub>2</sub>, SvcsO<sub>2</sub>, SvciO<sub>2</sub> cuando se los comparó con los valores del subgrupo Normal ( $p < 0.05$ ). Por otra parte, el subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Alta mostró valores promedio significativamente mayores de SvO<sub>2</sub>, SvcsO<sub>2</sub> cuando se los comparó con los valores del subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Normal ( $p < 0.05$ ).

### *Relación entre los cambios de $\Delta$ SvO<sub>2</sub> y del GC en cada subgrupo.*

En la tabla 3 y la figura 6 se presentan los valores de GC y de  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> para los distintos subgrupos de estudio. El subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Baja se asoció con un promedio de GC significativamente menor que el Normal, mientras que el subgrupo  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Alta presentó valores supranormales de GC cuando se lo comparó contra el mismo subgrupo ( $p < 0.05$ ). Estos cambios hemodinámicos y metabólicos representan los perfiles hipodinámico e hiperdinámico del shock endotóxico.

### *Contribución relativa de los diferentes compartimientos vasculares al valor de $\Delta$ SvO<sub>2</sub>.*

En la tabla 3 y la figura 7 se representan de manera numérica y gráfica los cambios de saturación en cada compartimiento vascular y la contribución relativa de cada uno de ellos a la conformación de la SvO<sub>2</sub>. En situaciones de bajo gasto cardíaco y  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> Baja, se registran saturaciones bajas en los territorios VCS ( $p < 0.05$ ) y VCI ( $p < 0.05$ ), mientras que el SC continúa mostrando valores positivos de la misma. Por el contrario, cuando los  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> y el GC son mayores que los basales, sólo se registran variaciones positivas en SC y territorio de VCS ( $p < 0.05$ ) mientras que el territorio VCI mantiene valores ligeramente negativos.

### *Relación entre los cambios de $\Delta$ SvO<sub>2</sub> y del Lactato arterial en cada subgrupo.*

En la figura 8 se muestran de manera combinada, los valores promedio de  $\Delta$ SvO<sub>2</sub> y Lactato arterial para los diferentes subgrupos de estudio: Bajo, Normal y Alto. Ambas variables resultaron estadísticamente diferentes cuando se compararon los datos respectivos respecto del

grupo  $\Delta SvO_2$  Normal ( $p < 0.05$ ). Se observó aumento de lactato plasmático tanto en el subgrupo  $\Delta SvO_2$  Bajo, como en el  $\Delta SvO_2$  Alto ( $p < 0.05$ ).

## **Discusión**

### *Modelo experimental de shock endotóxico*

En primer lugar resulta importante destacar que el modelo experimental y las intervenciones de resucitación cardiovascular lograron reproducir 2 situaciones hemodinámicas diferentes del shock distributivo: las formas hipodinámica e hiperdinámica del shock endotóxico. Ambos patrones de shock representaron las alteraciones características de la hemodinamia de cada uno de ellos, pero lo más importante, reprodujeron también el espectro de cambios posibles del lactato plasmático y de la saturación de la sangre venosa de los diferentes lechos vasculares. Al igual que en estudios previos, se demostró el impacto de la endotoxemia sobre la perfusión tisular y el metabolismo celular. (30) En el terreno clínico, la importancia de la medida de las concentraciones de lactato y de la saturación venosa mixta es conocida desde hace muchos años y ha sido usada para caracterizar la severidad de los desórdenes metabólicos del shock séptico. (14, 16, 31-34)

### *Contribución de diferentes territorios vasculares al valor de la $SvO_2$*

Como hemos visto, la comparación de los cambios en la  $SvO_2$  con respecto de los valores basales, ofreció la posibilidad de definir 3 subgrupos de datos. A partir de este análisis se puso en evidencia la contribución relativa de los diferentes compartimientos vasculares a la conformación del  $\Delta SvO_2$  en cada subgrupo de estudio. Un concepto fisiopatológico clásico es que, en condiciones de bajo GC, la distribución sistémica del mismo no es uniforme. Por el contrario, se espera una redistribución del flujo sanguíneo a favor de territorios de “órganos vitales” en detrimento de otros lechos vasculares. De la misma manera, luego de resucitación hemodinámica del shock séptico, cuando el GC se torna supranormal y el perfil del estado de shock se vuelve hiperdinámico, es posible que el flujo sanguíneo no tenga una distribución uniforme. Más aún, el estado metabólico de los diferentes órganos y tejidos reflejará estas diferencias y la sangre venosa de los distintos territorios deben tener, necesariamente, niveles diferentes de saturación de hemoglobina.

Como observamos en uno de los subgrupos, el descenso de la  $SvO_2$  está en relación a la disminución del GC y puede ser explicada por hipoperfusión tisular. Hemos demostrado como contribuyen a este descenso, la caída de la saturación de la vena cava superior y del territorio infra diafragmático, representado por la sangre de la vena cava inferior. Sin embargo, el miocárdico mostró variaciones de signo positivo, poniendo en evidencia que tiene una

regulación especial de su flujo sanguíneo, y que su perfusión y metabolismo no se afectó, frente a esta situación de caída sistémica del GC. Esto reafirma el concepto fisiológico clásico de una protección relativa de la circulación coronaria y de la oxigenación miocárdica aún en condiciones de penuria isquémica de otros lechos vasculares. (35)

Por otra parte, el subgrupo que cursó con aumento de los valores de saturación mixta ( $\Delta SvO_2$  Alta) se explica por variaciones de signo positivo en la sangre venosa de los territorios de vena cava superior y del seno coronario. Luego de la resucitación, los incrementos del GC parecen privilegiar territorios que irrigan sistema nervioso central y miocardio. Por el contrario, el área vena cava inferior mostró redistribución de flujo sanguíneo hacia aquellos territorios “vitales”, ya que su saturación continuó siendo baja, anunciando la posibilidad de hipoperfusión o isquemia del área esplácnica. (36)

#### *Fundamentos de la resucitación precoz guiada por objetivos (EGDT)*

Hemos observado también en este modelo otro hecho fisiológico conocido. Los valores de GC se correlacionaron de manera significativa con la  $SvO_2$ . De hecho, aunque el grado de correlación encontrada entre estas variables fue moderada, el descenso de la  $SvO_2$  debe ser interpretado como consecuencia de un aumento de la extracción periférica de  $O_2$  por caída del GC. Esta interpretación de los hechos observados en este modelo, es también de frecuente aplicación clínica, y ha dado fundamento para la formulación de los criterios de Resucitación Precoz Guiados por Objetivos (EGDT), planteados en el año 2001 por Rivers y col. (22) Así, su protocolo EGDT para el tratamiento del shock séptico propuso, entre otras cosas, alcanzar niveles de  $SvO_2$  de 70%, ajustando para ello la administración de volumen, drogas vasopresoras y perfusión de inotrópicos en forma reglada. Estos criterios tuvieron éxito terapéutico en situaciones de GC y  $SvO_2$  bajas, reduciendo la mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, esta propuesta no considera el significado y las acciones terapéuticas en caso de valores de saturación venosa supra normales. Por otra parte, no es menor el hecho de que el protocolo EGDT se basó en el uso de la  $SvcsO_2$  como medida alternativa y equivalente de la  $SvO_2$ .

#### *Relación $SvO_2$ - $SvcsO_2$ .*

Algunos investigadores han propuesto que, dadas las dificultades de acceso a la obtención de sangre venosa de la arteria pulmonar, resulta práctico, menos invasivo y equivalente desde el punto de vista fisiológico, el monitoreo de la saturación venosa del territorio vena cava superior. Con éstos argumentos, y tomando ventaja de que muchos pacientes requieren accesos vasculares centrales para administrar tratamiento, se diseñaron catéteres especiales para la medida continua de la  $SvcsO_2$ . Así, algunos estudios mostraron el paralelismo en la evolución temporal de la  $SvO_2$  y  $SvcsO_2$  en pacientes críticos, dando

argumento para su utilización. (20, 21) Sin embargo, en nuestra serie experimental hemos demostrado dos hechos fisiológicos relevantes. Por una parte, al igual que en otros trabajos previos, observamos que la SvO<sub>2</sub> tiene correlación positiva significativa, tanto con la SvcsO<sub>2</sub>, como con la ScviO<sub>2</sub>. Esto es un fenómeno esperable dado que el aporte de ambos territorios vasculares explica mayormente las características de la oxigenación de la sangre venosa más allá del ventrículo derecho, donde se produce la mezcla de sangres de distintos territorios. En segundo lugar, contraviniendo la propuesta de trabajos previos y las recomendaciones de la campaña para la sobrevivencia de la sepsis, hemos demostrado la falta de concordancia entre los valores de SvcsO<sub>2</sub> y SvO<sub>2</sub>. Al igual que ha sido observado también en trabajos clínicos, el rango de valores de los límites de concordancia son demasiado extensos como para poder inferir un valor de SvO<sub>2</sub> a partir de la medida menos invasiva de la SvcsO<sub>2</sub>. (37-40) Este hallazgo tiene importantes implicancias ya que limita la utilidad de este último parámetro en la práctica clínica. Por extensión, se debe desaconsejar el uso de los valores de la SvcsO<sub>2</sub> para los cálculos de otras variables del metabolismo sistémico del oxígeno, por el riesgo de introducir importantes errores de cálculo en dichas fórmulas.

*La SvO<sub>2</sub> normal o alta no descarta disoxia tisular.*

En términos generales existe acuerdo en que la SvO<sub>2</sub> baja predice mala oxigenación sistémica y ello está probablemente relacionado con estados de bajo gasto cardíaco e hipoperfusión tisular que cursan generalmente con acidosis láctica. Los hallazgos de nuestro subgrupo de medidas con baja saturación venosa mixta dan sustento a esta interpretación. Sin embargo, los valores de la SvO<sub>2</sub> normales o altos no garantizan una adecuada oxigenación tisular. Si un tejido no fuera capaz de extraer O<sub>2</sub> de la sangre circulante, el retorno venoso tendrá un contenido de O<sub>2</sub> anormalmente elevado a pesar de la existencia de hipoxia celular. (41-43) Los motivos de la baja extracción de O<sub>2</sub> en la sepsis ha sido atribuida principalmente a dos mecanismos. Por un lado a disturbios de la perfusión tisular, en particular a inhomogeneidad de la microcirculación, con coexistencia de áreas hipo e hiperperfundidas en un mismo tejido, resultando en una pérdida de la capacidad de extracción de O<sub>2</sub>. Por otra parte, a la posibilidad de alteraciones tóxico-metabólicas de la función mitocondrial, secundarias al efecto de citoquinas, estrés nitro-oxidativo y los efectos de numerosos otros mediadores inflamatorios. En cualquiera de los casos, la capacidad tisular de extracción de O<sub>2</sub> está disminuida, la saturación venosa será muy elevada, y existirá sufrimiento hipóxico tisular y acidosis láctica. En concordancia con esta interpretación, nuestros hallazgos permiten identificar un conjunto de situaciones donde la saturación venosa mixta es más alta de lo normal y se acompaña de mayor gasto cardíaco y de aumento de los niveles de lactato. Este perfil es comúnmente encontrado en el shock séptico

hiperdinámico y se asocia a mayor riesgo de mortalidad.

#### *Metabolismo del lactato arterial*

La importancia del lactato plasmático en la sepsis grave y el shock séptico es bien conocida desde hace muchos años. La concentración de lactato es un reflejo del balance entre producción y metabolismo del mismo. Estos procesos están en equilibrio en condiciones normales. El aumento de la concentración bien puede producirse por aumento de producción desde territorios sometidos a mala perfusión o isquemia, o a descenso de metabolización muscular o hepática en el contexto de disfunción orgánica de origen séptico. De esta forma, la medida simultánea de la saturación, junto con el lactato plasmático, permitiría identificar situaciones de riesgo y elaborar mejores predicciones pronósticas. (31-34)

#### *Protocolos de resucitación en el shock séptico*

La interpretación de los fenómenos fisiológicos relacionados con el metabolismo del oxígeno y del lactato ha sido objeto de controversia durante años. Esta discusión no ha sido meramente teórica sino que de ella depende la implementación de los criterios de reanimación cardiovascular de pacientes gravemente enfermos y con alta mortalidad como en el shock séptico. Así, por la década de 1980 a 1990 se difundieron las observaciones de W. Shoemaker y col. que observaban mejor sobrevida en pacientes con valores supranormales de GC, de  $DO_2$  y  $VO_2$ . Estas observaciones dieron sustento a una pauta de reanimación basada en alcanzar parámetros hemodinámicos supranormales durante la resucitación. (44, 45) Este abordaje tuvo relativo éxito en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, como los observados por Shoemaker, pero no pudo ser reproducido en otras poblaciones de pacientes críticos. Fue más tarde, en la década de los 90, que se publican trabajos que no mostraban mejoría de la sobrevida en la sepsis severa con estos tratamientos. Más aún, ponían en evidencia los efectos deletéreos del uso de inotrópicos y drogas vasoactivas empleados para forzar niveles hemodinámicos supranormales. (46, 47) Es en el año 2001 se cambian nuevamente los criterios de reanimación, incorporando la propuesta de Rivers y col. (22) Este protocolo es rápidamente adoptado a nivel internacional como base de las recomendaciones de la campaña para mejorar la sobrevida de la sepsis en sus diferentes actualizaciones (Surviving Sepsis Campaign). (24-26) Más de 12 años después, otros investigadores no encuentran los mismos resultados en trabajos multicéntricos con poblaciones semejantes. Estos estudios randomizados compararon el EGDT con otros protocolos de tratamiento y con lo que se denomina *tratamiento habitual*. Estos último es, sin base en protocolo alguno, de acuerdo al saber de los médicos tratantes. De manera interesante, ninguno de los trabajo encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los diferentes grupos de

estudio. A partir de estos estudios los autores concluyen que el EGDT no ofrece mejores resultados que otros tratamientos. Más aún, de acuerdo a los hallazgos, se puede prescindir del uso de una vía venosa central y del monitoreo de la saturación venosa de la vena cava superior. (27-29) El análisis de estos resultados pone nuevamente sobre la mesa la necesidad de profundizar acerca de la utilidad y los límites de las variables fisiológicas en las que se basa el monitoreo y el tratamiento de los pacientes críticos. Sin embargo, esa conclusión no llama la atención a la luz de los resultados mostrados en el presente estudio. La SvcsO<sub>2</sub> sólo representa los cambios metabólicos de un territorio vascular concreto y del mismo no se pueden sacar conclusiones desde el punto de vista sistémico. Además, la SvcsO<sub>2</sub> se correlaciona, pero no sustituye, la SvO<sub>2</sub> y valores bajos o altos de esta última, pueden estar asociados igualmente a disoxia tisular como lo muestran los niveles altos de lactato.

Finalmente, se ha comunicado que valores de saturación venosa por encima de 70% pueden ser de mal pronóstico. De hecho, en una serie clínica se encontró que el valor promedio de SvcsO<sub>2</sub>, en etapas tardías de shock séptico era de 85 (78-89) % contra 79 (72-87) % en los sobrevivientes. (41) Estos autores concluyen que los valores altos de SvcsO<sub>2</sub> indican severidad del estado de shock, persistencia de disoxia tisular y mal pronóstico. En otro estudio observacional y prospectivo de pacientes en cirugía cardíaca, se observó que tanto los valores bajos como los supranormales de saturación venosa central pueden indicar impedimento de la oxigenación tisular. En ese caso, el uso combinado de lactato plasmático ayuda a identificar los pacientes en riesgo. (42) Finalmente, en un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con shock séptico se estudió la prevalencia de la saturación central y del lactato al ingreso a unidades de tratamiento intensivo. La mayor mortalidad (51%) se encontró en pacientes que ingresan con saturación baja ( $\leq 70\%$ ) y lactato elevado ( $\geq 2.2$  mmol/L). Sin embargo, saturaciones mayores de 70% también se asocian a mortalidad elevada (40%) si se acompañan de lactato alto. (43)

### **Limitaciones del estudio**

Limitaciones del modelo experimental utilizado. Se trata de un modelo hiperagudo de shock endotóxico por administración de LPS de E. coli. Este modelo tiene un curso evolutivo y una gravedad inmediata muy diferente a los cuadros clínicos de shock séptico. Por lo tanto, si bien el diseño experimental ha permitido explorar de manera simultánea el comportamiento de un conjunto de variables fisiológicas, sus resultados y conclusiones no pueden ser extrapolados de manera directa a la práctica clínica.



## **Conclusiones**

El trabajo experimental permitió estudiar el comportamiento de la SvO<sub>2</sub> y de la saturación de otros territorios vasculares en el contexto del shock endotóxico hipodinámico e hiperdinámico. En estas condiciones se demostró la buena correlación entre la SvO<sub>2</sub> y las medidas de SvcsO<sub>2</sub>. Sin embargo, hemos encontrado que el uso de los valores de SvcsO<sub>2</sub> puede inducir a error ya que no existe concordancia entre esta variable y la SvO<sub>2</sub>. Por su parte, la medida del lactato plasmático junto con la determinación de la SvO<sub>2</sub> fue de utilidad para identificar situaciones de disoxia tisular persistente fundamentalmente en el contexto del shock endotóxico hiperdinámico. El rol fisiológico y de las limitaciones de las variables metabólicas analizadas debe ser estudiado con mayor profundidad.

## Referencias

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S MM. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–1554.
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS WA. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:625–31.
3. Dombrowskiy VY, Martin AA, Sunderram J PH. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35:1244–50.
4. Kumar G, Kumar N, Taneja A et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st Century (2000-2007). *Chest.* 2011;140:1223–31.
5. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS LP. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2011;40:754–61.
6. Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Olivera S, Zum G, Tejera D, Deicas A, Buroni M, Gerez J, Limongi G CM y HJ. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. (Revisión RMU. 2015)
7. Angus D van der PT. Severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med.* 2013;369:840–51.
8. Spronk PE, Zandstra DF IC. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the micro-circulation. *Crit Care.* 2004;8:462–8.

9. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J VJ. No Title Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31.
10. Ince C SM. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;27:1369–77.
11. Klijin E, Den Uil CA, Bakker J IC. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med.* 2008;29:643–54.
12. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29:655–60.
13. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):57–64.
14. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA KJ. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739–46.
15. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2012;19:252–8.
16. Ducrocq N, Kimmoun A LB. Lactate or ScvO<sub>2</sub> as an endpoint in resuscitation shock states. *Minerva Anesthesiol.* 2013;79(9):1049–58.
17. Hurtado y col. Alteraciones del metabolismo del oxígeno. Ed. Boggia J, Bianchi S,

- Noboa O, Gadola L, Briva A, Hurtado J. En Fisiopatología. Mecanismos de las disfunciones orgánicas. Oficina del libro FEFMUR. Montevideo 2011.
18. Bauer P, Reinhart K BM. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensiva*. 2008;32(3):134–42.
  19. KR W. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:514–20.
  20. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C BE. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:1572–8.
  21. Nebout S PR. Should we monitor ScvO<sub>2</sub> in critically ill patients? *Cardiol Res Pr*. 2012;370697.
  22. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med*. 2001;345:1368–77.
  23. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Abou Dagher G, Cannon C C V. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(6):712–24.
  24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:536–55.

25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296–327.
26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock,2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165–228.
27. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI ADPI. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Eng J Med.* 2014;370:1683–93.
28. Peake S, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron P, Cooper D, Higgins A, Holdgate A, Howe B, Webb S WPAIACTG. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Eng J Med.* 2014;371:1496–506.
29. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD RKPTI. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Eng J Med.* 2015;372(14):1301–11.
30. López A, Grignola JC, Angulo M, Alvez I, Nin N, Lacuesta G, Baz M, Cardinal P, Prestes I, Bouchacourt JP, Riva J, Ince C HF. Effects of early hemodynamic resuscitation on left ventricular performance and microcirculatory function during endotoxic shock. *Intensive Care Med Exp.* 2015;3(1):49.
31. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670–7.

32. Bakker J, Nijsten MW JT. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intens Care*. 2013;3:12.
33. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:970–7.
34. Michaeli B, Martinez A, Revelly JP, Cayeux MC, Chioléro RL, Tappy L BM. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit Care*. 2012;16:R139.
35. Merx MW WC. Sepsis and the heart circulation. 2007;116(7):793–802.
36. Ceppa EP, Fuh KC BG. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(2):127–32.
37. Turnaoglu S, Tugrul M, Camci E, Cakar N, Akinci O EP. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:574–9.
38. Chawla LS, Zia H GG. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004;126:1891–6.
39. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E P V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:1336–43.
40. Riva JA, Bouchacourt JP, Kohn WE HF. Las tendencias en el tiempo de las saturaciones de oxígeno en la vena cava superior y la arteria pulmonar no son equivalentes en cirugía cardíaca. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2015;62(3):140–4.

41. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C LM. High central venous oxygen saturation in the later stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care*. 2011;15:R176.
42. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M KA. Low and supranormal central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2011;37:52–9.
43. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, Follin A, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, Mathonnet A, Dequin PF CR in IC and SG. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care*. 2014;18(6):609.
44. Shoemaker WC, Appel PL KH. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102:208–15.
45. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB et al. Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. *Chest*. 1993;104:1529–36.
46. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ WD. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Eng J Med*. 1994;330:1717–22.
47. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A FR. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Eng J Med*. 1995;333:1025–32.

## Anexo

### Figura 1

Protocolo experimental. El Lipopolisacárido de Eschericcia Coli (LPS) se administró en la primer hora de estudio. Grupo LPS: sin tratamiento. Grupo SHAM: no recibió LPS. Grupo PRT: protocolo de resucitación temprana. Grupo PRT: protocolo de resucitación tardía.

### Figura 2

Distribución de valores de  $\Delta\text{SvO}_2$  en la población de estudio. En la parte central el subgrupo denominado  $\Delta\text{SvO}_2$  Normal, comprendidos dentro de una diferencia de  $\pm 3\%$  respecto de los valores basales. A izquierda se presenta el subgrupo  $\Delta\text{SvO}_2$  Bajo, y a derecha subgrupo  $\Delta\text{SvO}_2$  Alto, cuando las diferencias están por debajo o por encima de  $3\%$  del basal, respectivamente.

### Figura 3

Panel superior: correlación de la Saturación venosa mixta ( $\text{SvO}_2$ ) con Saturación de vena cava superior ( $\text{SvcsO}_2$ ).  $R^2 = 0.48$ ;  $p < 0.05$ . Panel medio: correlación de la Saturación venosa mixta ( $\text{SvO}_2$ ) con Saturación de vena cava inferior ( $\text{SvciO}_2$ ).  $R^2 = 0.39$ ;  $p < 0.05$ . Panel inferior: correlación de la Saturación venosa mixta ( $\text{SvO}_2$ ) con Saturación del seno coronario ( $\text{SscO}_2$ ).  $R^2 = 0.08$ ; ns.

### Figura 4

Correlación de Gasto Cardíaco (GC) y Saturación venosa mixta ( $\text{SvO}_2$ ).  $R^2 = 0.20$ ;  $p < 0.05$

### Figura 5

Representación gráfica de concordancia por análisis de Bland-Altman entre saturación de vena cava superior ( $\text{SvcsO}_2$ ) y venosa mixta ( $\text{SvO}_2$ ). Se muestra el valor medio de las diferencias en  $-0.22$  y los límites de concordancia de  $-26.9$  a  $26.5\%$ .

### Figura 6

Valores promedio  $\pm$  DE de Gasto Cardíaco (GC) y  $\Delta\text{SvO}_2$  en los diferentes subgrupos de estudio que ejemplifican los perfiles de shock endotóxico hipodinámico e hiperdinámico. Valores bajos de  $\Delta\text{SvO}_2$  se asocian con GC bajo, mientras que cifras altas de  $\Delta\text{SvO}_2$  se asociaron con GC mayor, respecto de valores normales ( $p < 0.05$ ).

### Figura 7



Contribución de los diferentes territorios vasculares al valor de la saturación venosa mixta ( $\Delta\text{SvO}_2$ ). Panel superior:  $\Delta\text{SvO}_2$  Normal con cambios no significativos de vena cava superior, inferior y seno coronario. Panel medio:  $\Delta\text{SvO}_2$  Bajo determinado por el aporte de sangre venosa menos oxigenada de vena cava superior e inferior. Panel inferior:  $\Delta\text{SvO}_2$  Alto por la contribución de vena cava superior y seno coronario.

Figura 8

Valores promedio  $\pm$  DE de Lactato arterial y  $\Delta\text{SvO}_2$  en los diferentes subgrupos de estudio. Valores bajos y altos de  $\Delta\text{SvO}_2$  se asociaron con un aumento significativo de concentración de Lactato ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 1**  
Valores de saturación de sangre venosa en cada grupo de estudio

VCS		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	44,4	41,5	33,6	29,6	42,4
	DE	9,2	14,8	13,4	12,3	20,8
PRP	Media	47,9	44,8	49,7	50,8	41,4
	DE	10,3	12,5	19,6	17,9	15,9
PRT	Media	50,2	47,4	55,2	65,1	50,3
	DE	20,7	18,4	18,9	14,0	24,5
Sham	Media	50,9	52,5	47,6	46,7	48,5
	DE	11,5	7,3	11,2	5,1	9,4

VCI		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	43,1	34,5	21,7*	26,5	30,7
	DE	10,6	21,5	9,9	14,1	16,9
PRP	Media	48,9	42,3	48,5	48,5	43,8
	DE	14,5	16,5	17,2	14,4	14,8
PRT	Media	46,8	42,0	38,7	42,2	38,7
	DE	17,3	14,4	15,5	8,7	18,6
Sham	Media	50,1	51,5	46,7	43,9	43,3
	DE	14,0	11,8	12,5	5,5	5,7

AP		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	48,8	39,2	37,6	34,0	36,6
	DE	8,3	16,4	11,0	14,4	13,5
PRP	Media	41,7	44,8	51,7	55,4	50,2
	DE	7,1	10,3	13,3	9,3	7,3
PRT	Media	50,4	47,3	55,9	58,0	49,1
	DE	14,9	10,6	6,4	3,8	16,1
Sham	Media	49,0	50,6	46,9	46,6	46,5
	DE	13,2	9,8	9,6	8,7	6,5

SC		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	44,0	61,4	56,9	48,3	55,2
	DE	11,9	13,0	19,2	15,9	11,0
PRP	Media	41,9	44,3	53,7	52,7	47,5
	DE	15,0	17,6	15,4	17,6	13,2
PRT	Media	47,8	42,9	64,0	58,1	48,3
	DE	11,3	8,8	16,0	13,1	22,7
Sham	Media	44,4	42,0	39,0	45,1	42,4
	DE	11,3	9,2	5,6	11,8	13,3

VCS=saturación de vena cava superior (%); VCI=saturación de vena cava inferior (%); AP=saturación de arteria pulmonar (%); SC=saturación de seno coronario (%). LPS=Grupo LPS (Lipopolisacárido de Escherichia coli); PRP=Protocolo de Resucitación Precoz; PRT=Protocolo de Resucitación Tardía; Sham=Grupo Sham. Se muestran valores promedio y desvío estándar para cada tiempo de estudio (T) en minutos.

**Tabla 2**

Valores hemodinámicos y de Lactato arterial en cada grupo de estudio

PAM		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	92,3	45,5*	35,0*	38,1*	42,7*
	DE	20,1	13,3	9,5	16,2	9,6
PRP	Media	85,7	55,1*	52,9*	57,8*	59,4*
	DE	22,1	14,0	12,7	10,8	13,1
PRT	Media	90,3	57,5*	57,1*	63,7*	59,8*
	DE	18,2	20,1	12,1	8,4	10,2
SHAM	Media	86,4	89,3	92,3	84,2	84,3
	DE	18,1	17,6	17,9	12,0	15,0

GC		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	2,2	1,4	1,3*	1,1*	1,2*
	DE	0,9	0,4	0,3	0,5	0,7
PRP	Media	1,7	1,5	2,2	2,3	2,0
	DE	0,4	0,5	1,0	0,7	0,7
PRT	Media	2,0	1,6	2,2	2,3	2,1
	DE	0,4	0,5	0,9	0,6	0,5
SHAM	Media	1,5	1,5	1,6	1,5	1,5
	DE	0,5	0,5	0,6	0,7	0,6

Lactato		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	1,3	2,5	4,5*	5,1*	4,1
	DE	0,4	1,3	2,6	2,4	2,2
PRP	Media	1,4	2,1	3,0	4,1*	4,3*
	DE	0,6	1,4	1,7	2,7	2,1
PRT	Media	0,9	1,7	3,1*	2,9	4,3*
	DE	0,1	0,3	1,6	1,1	2,0
SHAM	Media	1,4	1,4	1,4	1,1	1,3
	DE	0,6	0,5	0,7	0,3	0,5

PAM=presión arterial media (mmHg); GC=gasto cardíaco (L/min); Lactato=lactato arterial (mmol/L); LPS=Grupo LPS (Lipopolisacárido de Escherichia coli); PRP=Protocolo de Resucitación Precoz; PRT=Protocolo de Resucitación Tardía; Sham=Grupo Sham. Se muestran valores promedio y desvío estándar para cada tiempo de estudio (T) en minutos. \*=p<0.05 comparado con valores T0

**Tabla 3**

Valores de Delta Saturación Venosa Mixta ( $\Delta SvO_2$ ) en los diferentes subgrupos de estudio

		$\Delta SvO_2$ Baja	$\Delta SvO_2$ Normal	$\Delta SvO_2$ Alta
$\Delta SvO_2$	<b>Media</b>	-14.4*	0.02	11.3*
	<b>DE</b>	8.6	0.9	7.6
$\Delta SvcsO_2$	<b>Media</b>	-9.8*	-1.0	5.0*
	<b>DE</b>	12.3	7.5	16.7
$\Delta SvciO_2$	<b>Media</b>	-13.8*	-3.3	-1.6
	<b>DE</b>	13	9.7	16.1
$\Delta scO_2$	<b>Media</b>	1.6	3.6	6.6
	<b>DE</b>	15.5	10.9	17.1
<b>GC</b>	<b>Media</b>	1.3*	1.7	2.1*
	<b>DE</b>	0.5	0.6	0.7
<b>Lactato</b>	<b>Media</b>	3.3*	1.8	2.8*
	<b>DE</b>	2.4	1.3	1.9

$\Delta SvO_2$  = Delta Saturación Venosa Mixta (%);  $\Delta SvcsO_2$  = Delta Saturación vena cava superior (%);  $\Delta SvciO_2$  = Delta Saturación vena cava inferior (%);  $\Delta SscO_2$  = Delta Saturación seno coronario (%). GC= gasto cardíaco (L/min); Lactato= lactato arterial (mmol/L). Se presentan valores promedio y DE. \* =  $p < 0.05$  comparado contra grupo  $\Delta SvO_2$  Normal

Figura 1

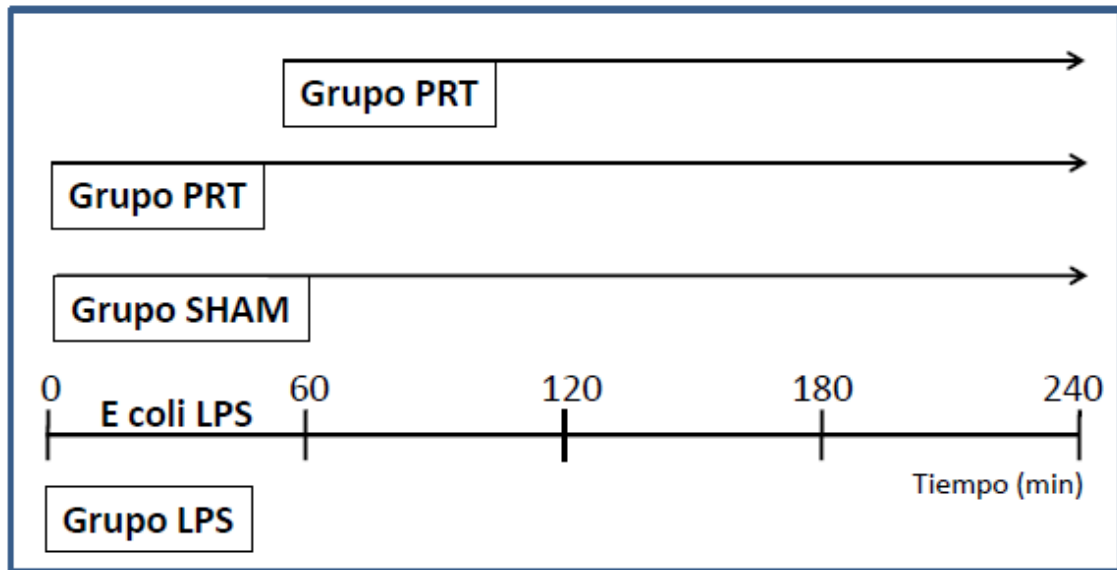


Figura 2

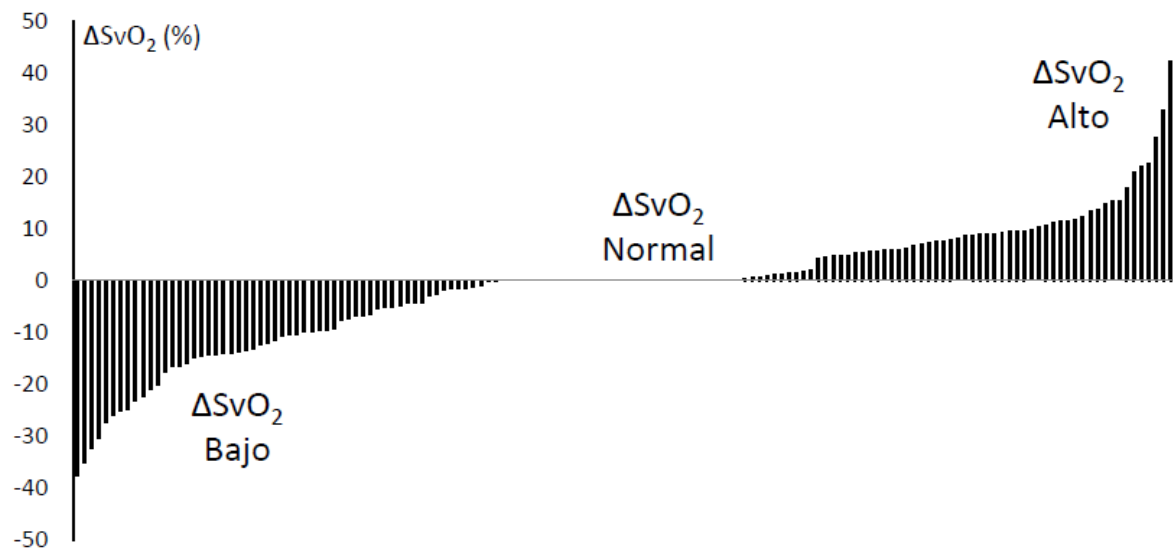


Figura 3

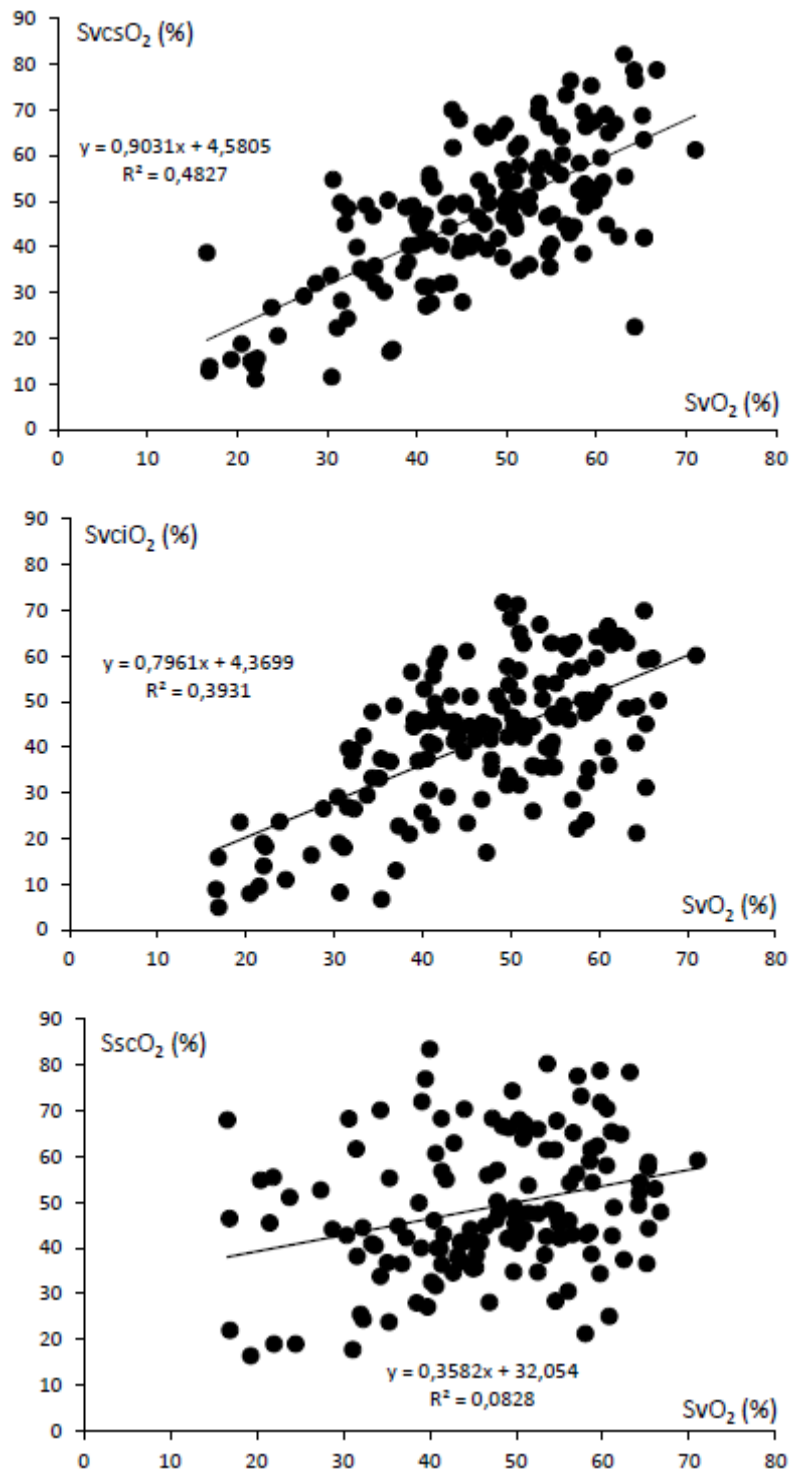


Figura 4

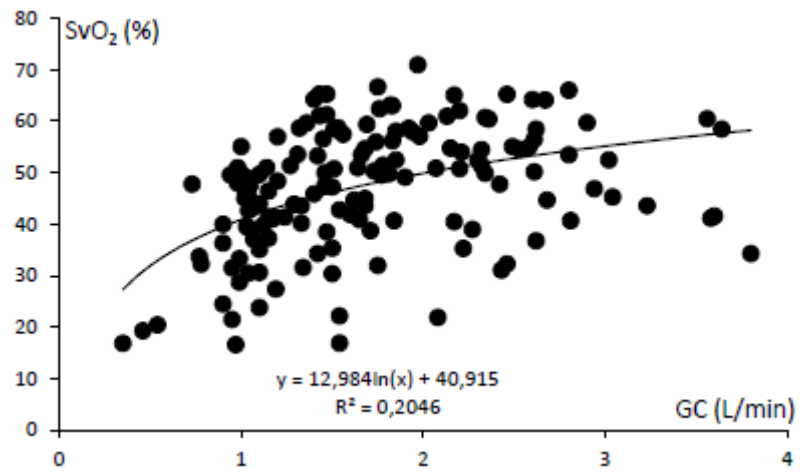




Figura 5

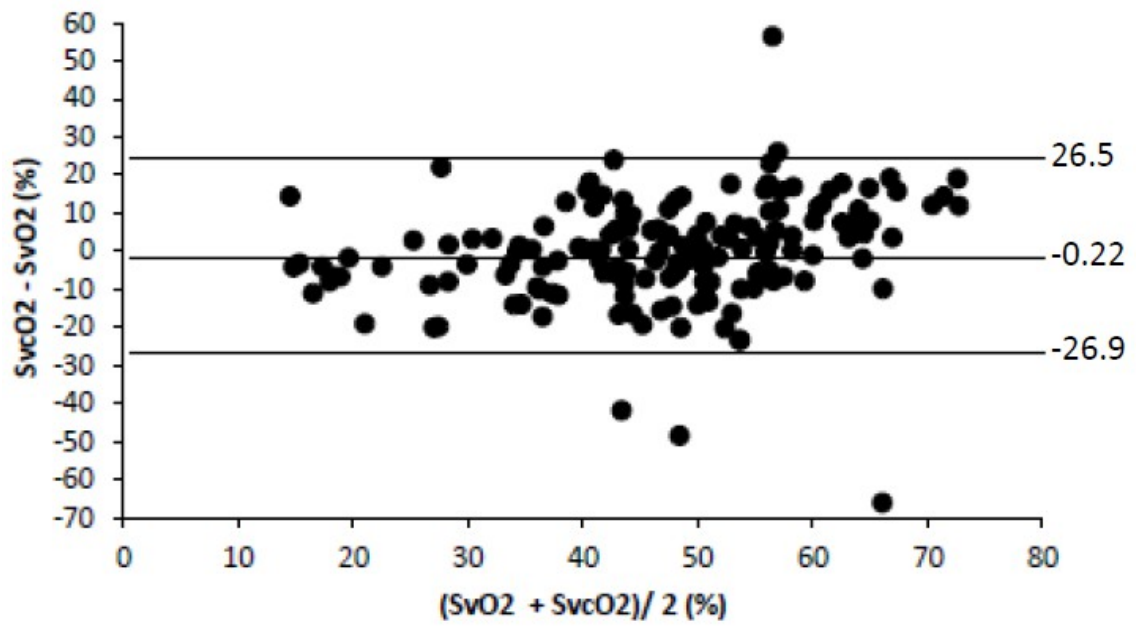


Figura 6

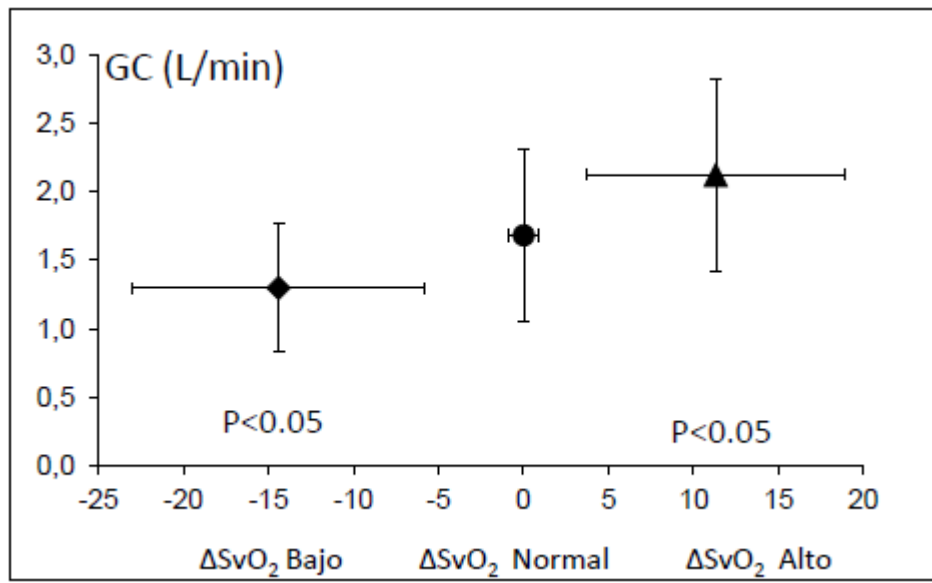


Figura 7

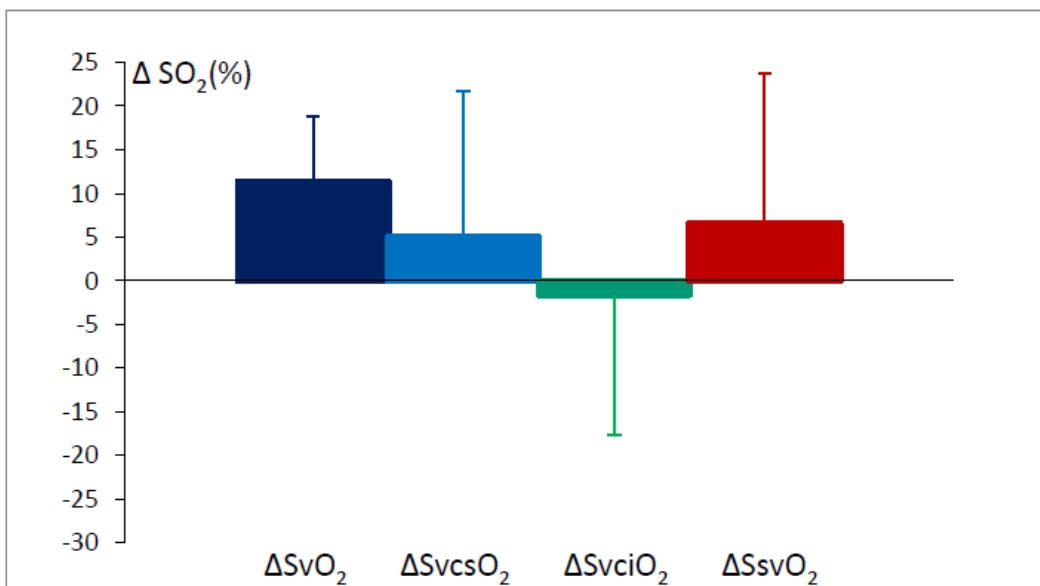
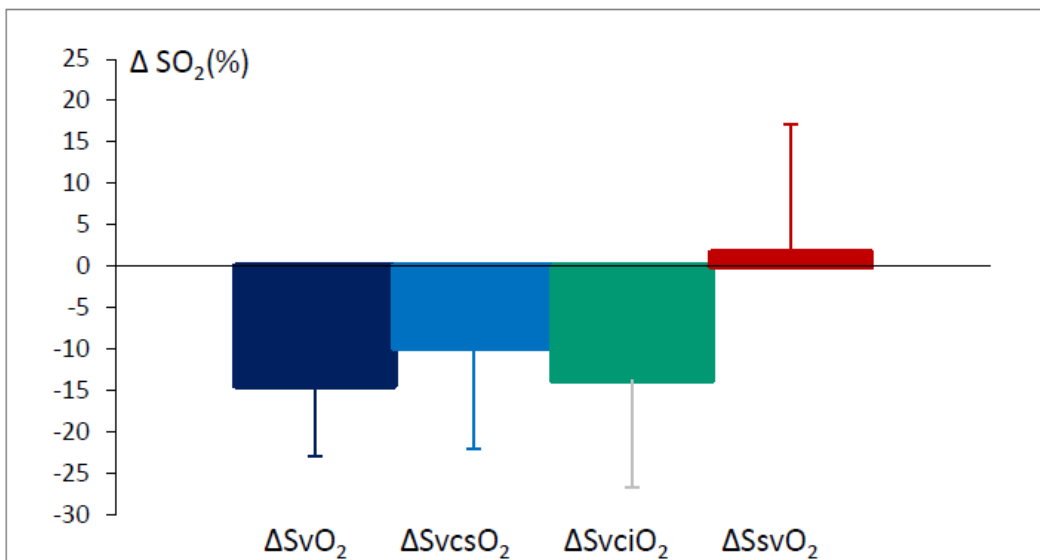
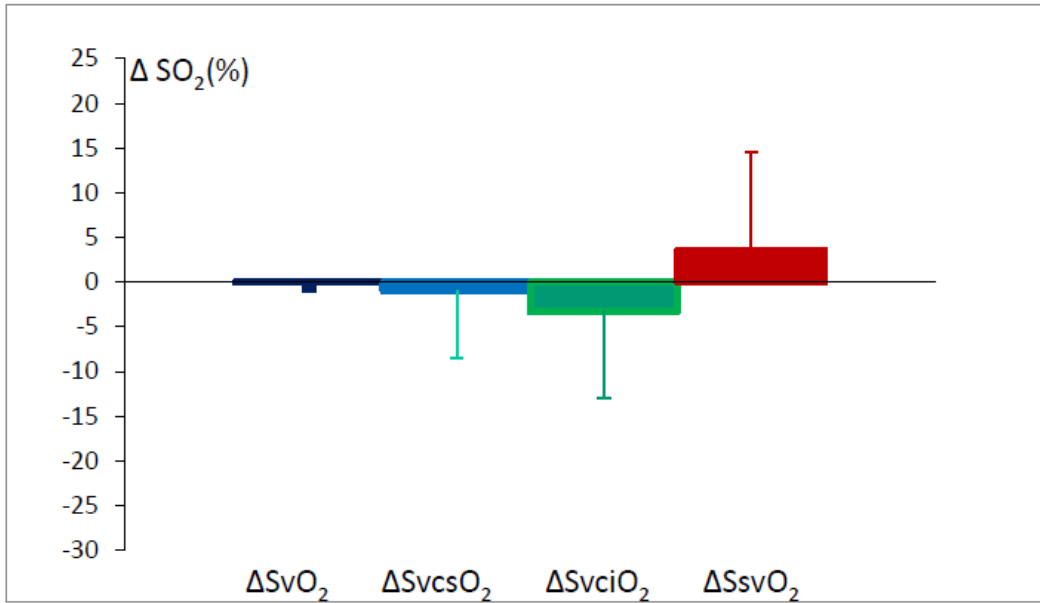


Figura 8

