



“ANÁLISIS NO INVASIVO DEL GASTO CARDÍACO MEDIANTE CAPNOGRAFÍA VOLUMÉTRICA EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN CONEJOS”

HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA.
MONTEVIDEO, URUGUAY

RESPONSABLE DEL PROTOCOLO EXPERIMENTAL: DR. PROF. DIRECTOR JUAN CARLOS GRIGNOLA
CICLO METODOLOGÍA CIENTÍFICA II - AÑO 2022 - GRUPO 69

Institución:

Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República
Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas
Laboratorio de experimentación animal, Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas

Autores:

Br. Maite Alvarez¹, Br. Mathias Bordenave¹, Br. Horacio Colombana¹, Br. Maximiliano Guiliani¹, Br. Valentina Guillemette¹, Br. Luisina Lima¹.

Orientadores:

Tutor guía del Dpto. Fisiopatología, Facultad de Medicina, UdelaR: Dr. Prof. Director Juan Carlos Grignola². PhD. FESC.

Co-tutores ayudantes del Dpto. Fisiopatología, Facultad de Medicina, UdelaR: Dra. Lucía Quintela² y Dra. Gissel Jorge².

Investigadores del equipo: Dra. Vet. Camila Nan³, Ing. Martín Vallarino², Ayudante Dr. Gervasio Lorenzo², Ayudante Dr. Martín Ispér²

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2022 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Fisiopatología - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

³ Facultad de Veterinaria - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen _____	3
Introducción _____	4
Cinética del CO ₂ y capnografía _____	4
Cinética del CO ₂ y estimación no invasiva del GC _____	7
Relación entre GC y la diferencia venoarterial del CO ₂ _____	8
Objetivos de la investigación _____	11
Metodología _____	12
Instrumentación animal _____	12
Protocolo experimental _____	14
Recolección y análisis de datos _____	15
Análisis estadístico _____	15
Resultados _____	16
Discusión _____	21
Conclusiones y perspectivas _____	25
Referencias bibliográficas _____	26
Agradecimientos _____	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	6
Figura 2	6
Figura 3	7
Figura 4	9
Figura 5	10
Figura 6	13
Figura 7	14
Figura 8	18
Figura 9	19

RESUMEN

Durante la ventilación y tasa metabólica constantes y en ausencia de patología pulmonar, los cambios en el CO₂ espirado reflejan cambios en el flujo sanguíneo pulmonar (FP). La capnografía volumétrica (VCap) permite obtener parámetros capnográficos que se correlacionan con el FP. Se analizan los cambios de FP con el volumen de espiración minuto de CO₂ (VCO₂) y la presión de fin de espiración de CO₂ (PetCO₂) en un modelo animal. El VCO₂ sería mejor predictor de los cambios del FP en comparación con el PetCO₂.

Se anestesiaron y ventilaron mecánicamente 6 conejos hembra (3.0 ± 0.4 kg). Se monitorizó las presiones venosa central, arterial sistémica, auricular izquierda, arterial pulmonar (PAP) y FP. Se estimó la resistencia vascular pulmonar, resistencia pulmonar total (RPT) y capacitancia arterial pulmonar. Se obtuvo la capnografía volumétrica tipo flujo principal (SAMAY S24), monitorizando la VCO₂ y PetCO₂. Se realizó la infusión intravenosa de levosimendan (LSM). Se empleó la prueba de Wilcoxon para comparar los valores basales y durante LSM con una P < 0.05. Se analizó la correlación (coeficiente r de Pearson) y la concordancia (gráfico de 4 cuadrantes) de los cambios entre el FP y la PetCO₂/VCO₂.

Durante la infusión de LSM se produjo un aumento del FP y del VCO₂ con una caída de la PAP media y de la RPT (P < 0.05). Secundariamente, aumentó significativamente el equivalente ventilatorio de CO₂ (ventilación minuto/VCO₂). El FP se correlacionó con el VCO₂ (r = 0.6, P < 0.05) con una tasa de concordancia del 67%.

El LSM determinó un aumento del FP que se correlacionó con un aumento del VCO₂, aunque sin una concordancia significativa en los cambios relativos de ambas variables. El empleo de condiciones inestables (cambios agudos del FP) permitirá definir la exactitud y precisión de los parámetros de la VCap como predictor del GC.

Palabras Clave: Capnografía volumétrica. Gasto cardíaco. Levosimendan.

ABSTRACT

During constant ventilation and metabolic rate and in the absence of lung disease, changes in expired CO₂ reflect changes in pulmonary blood flow (PF). Volumetric capnography (VCap) allows for obtaining capnographic parameters that correlate with PF. We analyzed the changes in PF with the minute expiratory volume of CO₂ (VCO₂) and the end-expiratory pressure of CO₂ (PetCO₂) in an animal model. VCO₂ would be a better predictor of PF changes compared to PetCO₂.

Six female rabbits (3.0 ± 0.4 kg) were anesthetized and mechanically ventilated. Central venous, systemic, and pulmonary (PAP) arterial, left atrial, and PF pressures were monitored. Pulmonary vascular resistance, total pulmonary resistance (TPR), and pulmonary arterial capacitance were estimated. Mainstream volumetric capnography (SAMAY S24) was obtained, monitoring VCO₂ and PetCO₂. Intravenous infusion of levosimendan (LSM) was performed. Wilcoxon's test was used to compare baseline and LSM values with P < 0.05. The correlation (Pearson's r coefficient) and the concordance (4-quadrant graph) of the changes between PF and PetCO₂/VCO₂ were analyzed.

During LSM infusion, there was an increase in PF and VCO₂ with a decrease in mean PAP and RPT (P < 0.05). Secondly, the ventilatory equivalent of CO₂ (minute ventilation/VCO₂) increased significantly. PF correlated with VCO₂ (r = 0.6, P < 0.05) with a 67% concordance rate.

The LSM determined an increase in PF that correlated with an increase in VCO₂, although there was no significant concordance in the relative changes of both variables. Using of unstable conditions (acute changes in the PF) would define the accuracy and precision of the VCap parameters as a predictor of CO.

Key words: Volumetric capnography. Cardiac output. Levosimendan.

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos del sistema cardiovascular y respiratorio es asegurar que los tejidos reciban suficiente O_2 para el metabolismo aeróbico y puedan deshacerse del CO_2 producido durante la respiración. El acople entre ambos sistemas y la tasa metabólica es clave para mantener la homeostasis de la respiración (intercambio de los gases respiratorios entre el ser humano y la atmósfera) la cual consta de 3 eslabones: respiración interna (intercambio de gases respiratorios a nivel tisular), transporte (sistema cardiovascular) y respiración externa (intercambio de gases respiratorios a nivel pulmonar).

La monitorización hemodinámica y respiratoria en pacientes críticos o sometidos a procedimientos quirúrgicos de alto riesgo que requieren anestesia y ventilación mecánica es de vital importancia. El método estándar oro para medir el gasto cardíaco (GC) es el método de Fick directo (medición del consumo de O_2 por calorimetría directa), no obstante en la práctica clínica diaria el método comparable es la termodilución mediante el cateterismo cardíaco derecho (técnica invasiva con morbilidad asociada) (1). En los últimos años ha habido un aumento de la evidencia experimental y clínica en cuanto a la monitorización no invasiva del CO_2 espirado (especialmente la presión parcial de CO_2 de fin espiratoria -Pet CO_2 -) como método útil y simple para el monitoreo del GC en diferentes escenarios clínicos (paro cardíaco y resucitación cardiopulmonar, estados de shock, etc) (2)(3)(4). Teniendo en cuenta que, en condiciones estables, la capnometría (medición continua de la tasa de eliminación pulmonar de CO_2) dependerá de la producción de CO_2 (a nivel metabólico), el gasto cardíaco (a nivel hemodinámico) y la ventilación alveolar (a nivel respiratorio), si la producción de CO_2 y la ventilación alveolar se mantienen incambiados, el cambio de la cantidad de CO_2 espirado dependerá del cambio del flujo pulmonar y por ende del GC.

Cinética del CO_2 y Capnografía

En el proceso respiratorio, el CO_2 sigue una cinética corporal inversa a la del O_2 que se inicia con su generación metabólica a nivel tisular. Existe un estrecho y continuo equilibrio entre la producción de CO_2 en los tejidos, el transporte por sangre, la transferencia a los alvéolos y la eliminación por la ventilación, manteniendo los valores arterial y venoso, así como la diferencia veno-arterial de CO_2 en rango normal.

En condiciones normales, la producción tisular de CO_2 resulta de la oxidación del piruvato (ciclo de Krebs) mitocondrial mediante la decarboxilación oxidativa (producción aeróbica). Sin embargo, durante el esfuerzo físico exhaustivo o durante ciertas situaciones patológicas

(hipoxia, disoxia), puede producirse CO_2 en forma anaeróbica lo que podría generar un cociente respiratorio >1 .

El transporte de CO_2 es función del flujo (GC) y volumen (Hematocrito-hemoglobina) sanguíneos desde los tejidos hacia los alvéolos. Por último, la transferencia de CO_2 a nivel pulmonar dependerá de la eficiencia ventilatoria, es decir de la relación entre la ventilación minuto (VM) y la tasa de CO_2 espirado (VCO_2).

Como fue mencionado anteriormente, la capnometría es la medida de la fracción del CO_2 en el gas inhalado y exhalado durante la respiración. La concentración o presión parcial del CO_2 se obtiene mediante el empleo de analizadores o sensores infrarrojos de acuerdo con la ley de Lambert-Beer. Según la ubicación del sensor infrarrojo en relación con la vía aérea, la capnometría será de tipo 'sidestream' (flujo lateral) o 'mainstream' (flujo principal). En el primer caso, los gases respiratorios son aspirados mediante una tubuladura y conducidos a un monitor donde se aloja el sensor infrarrojo lo que determina aún en los capnómetros modernos un retardo de hasta 400 mseg en la medición. En el segundo caso, el sensor se interpone entre la vía aérea y la sonda orotraqueal, permitiendo la medición directa y en tiempo real, constituyéndose en la técnica de referencia (5).

La capnografía es el registro gráfico de la capnometría y fue introducida en la práctica clínica como técnica de monitoreo en la década de los '80. Según su representación gráfica se clasifica en: capnografía temporal (TCap) si el registro se realiza en función del tiempo y capnografía volumétrica (VCap) si se hace en función del volumen de aire corriente. Ambos registros presentan una apariencia similar y ambos permiten el monitoreo continuo de la PetCO_2 (**Figura 1**). No obstante, la VCap es una herramienta de reciente desarrollo que basándose en conceptos fisiológicos presenta algunas ventajas sobre el TCap. En primer lugar, permite valorar las contribuciones relativas de los componentes anatómico y alveolar al espacio muerto. En segundo lugar, puede ser más sensible que el TCap a la hora de detectar cambios sutiles en el espacio muerto debidos a alteraciones en la PEEP, el flujo sanguíneo pulmonar o la heterogeneidad ventilatoria. Por último, la integral numérica de la PCO_2 en función del volumen permite determinar la masa total de CO_2 espirado durante una respiración y ofrece un cálculo aproximado de la VCO_2 (6).

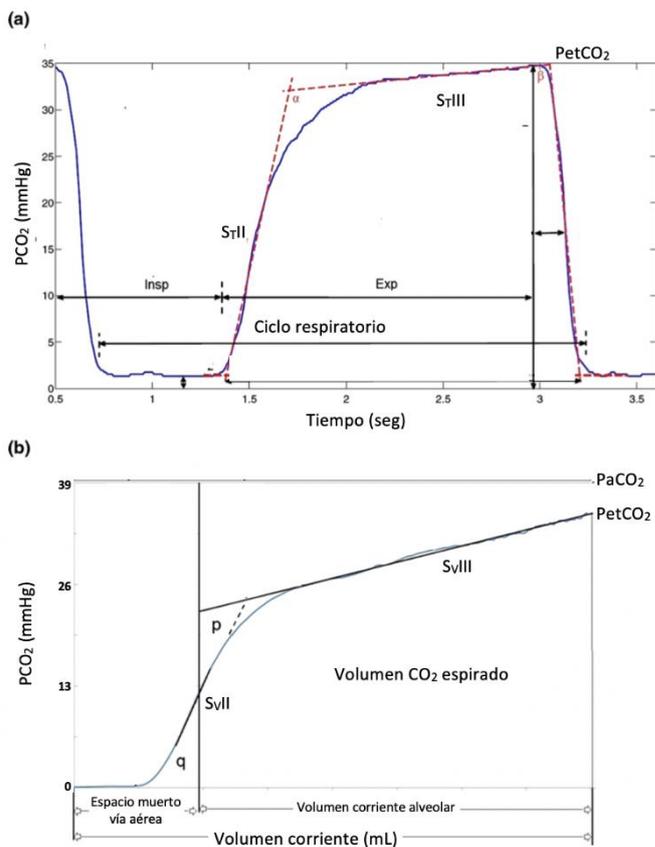


Figura 1. Capnografía temporal (a) y volumétrica (b). S_{7II} , S_{7III} , S_{vII} y S_{vIII} pendientes II y III del capnograma temporal y volumétrico, respectivamente. P_a y P_{etCO_2} : presión arterial y de fin de la espiración, respectivamente. (Modificado de Jaffe MB. *J Clin Monit Comput.* 2017; 31:19–41) (6).

La VCap presenta 3 fases que se corresponden con los compartimentos secuenciales desde donde proviene el CO_2 espirado (Figura 2) (7). La fase I corresponde a la primera parte del volumen espirado libre de CO_2 (10-12% del V_T). La fase II corresponde a una fase de transición con un rápido ascenso del CO_2

espirado correspondiente a unidades alvéolo-capilares proximales y de rápido vaciado (con bajas constantes de tiempo) (15-18% del V_T , con una pendiente aproximada de 0.36-0.40 mmHg/mL). La fase III o fase platillo corresponde al CO_2 espirado de unidades alvéolo-capilares distales y de vaciado lento (con altas constantes de tiempo) y depende del grado de acople u homogeneidad de la relación V/Q (70-75% del V_T , con una pendiente aproximada de 0.007-0.017 mmHg/mL). La determinación matemática del punto de inflexión de la fase II define la interfase vía aérea-alveolar y separa el volumen del espacio muerto anatómico de la vía aérea (V_{Daw}) (transporte de CO_2 por convección en la vía aérea) del volumen alveolar anatómico (V_{Talv}) (transporte de CO_2 por difusión alveolar) (concepto de Fowler). El área debajo de la curva corresponde al volumen de CO_2 eliminado en cada espiración ($V_{TCO_{2,br}}$) (Figura 2) (8),(9).

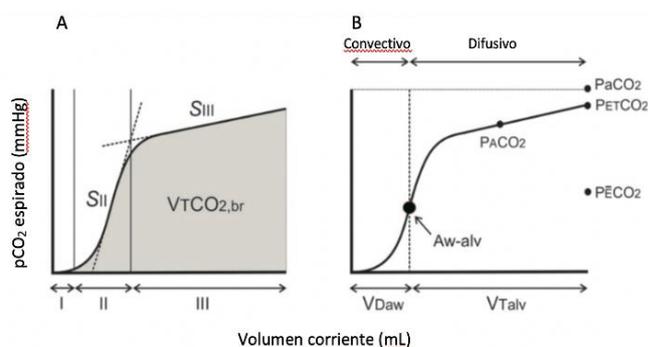


Figura 2: Capnografía volumétrica. A: fases y áreas de la capnografía volumétrica. B: Variables obtenidas a partir de la capnografía volumétrica. P_{ETCO_2} : Presión de CO_2 al final de la espiración; P_aCO_2 : Presión arterial de CO_2 ; P_ECO_2 : Presión de CO_2 espirada media. $PACO_2$: Presión alveolar media de CO_2

La $PACO_2$ media se puede estimar como el punto medio sobre la línea de la pendiente de la fase III y la presión espirada media de CO_2 (P_ECO_2) se calcula como la fracción espirada de CO_2 por la

presión atmosférica de aire seco [$F_{E}CO_2 \times (P_{atm}-47)$]. Ello permite estimar el espacio muerto fisiológico (VD_{phys}) mediante la ecuación de Bohr, lo que permite conocer el espacio muerto alveolar ($VD_{alv} = VD_{phys} - VD_{aw}$) (**Figura 3**), que puede llegar hasta un 30% del VD_{phys} en animales anestesiados con pulmón sano (10).

El abordaje de Enghoff cuya fórmula surge del reemplazo de la $PACO_2$ por la $PaCO_2$ en la ecuación de Bohr, incluye el mal llamado ‘espacio muerto por shunt’ (‘shunt dead space’) o espacio muerto ‘aparente’ o ‘ficticio’ ya que desde el punto de vista fisiológico no constituye un espacio muerto, sino que al tomar la $PaCO_2$ en el cálculo incluye los efectos de la admisión venosa sobre el espacio muerto estimado por Enghoff, lo que en definitiva sobre-estima el VD_{phys} (Bohr) (la existencia de unidades con shunt o V/Q muy bajas le agrega CO_2 a la sangre arterial sin afectar el CO_2 alveolar medio). Ello determina que la fórmula de Enghoff pueda emplearse como un índice global de desacople o heterogeneidad de la relación V/Q , ya que considera tanto la ineficiencia ventilatoria (‘wasted ventilation’) (unidades $V/Q=\infty$ y V/Q alto) como la ineficiencia de perfusión (‘wasted perfusion’) (unidades con $V/Q=0$ y V/Q bajo).

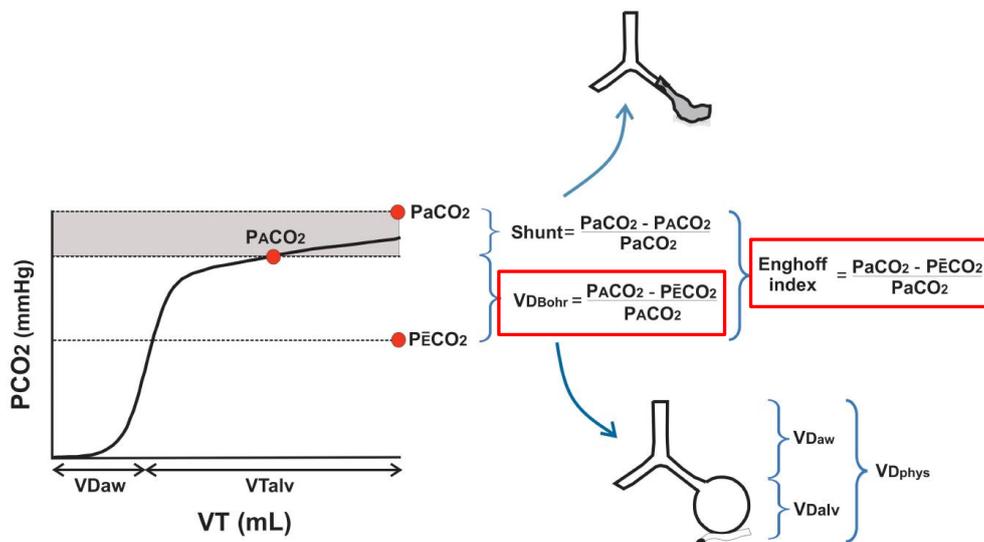


Figura 3. Representación gráfica y diferencias entre el abordaje de Bohr y Enghoff para la estimación del espacio muerto fisiológico. La principal diferencia fisiológica entre el espacio muerto de Bohr ($VDBohr$) y el índice de Enghoff se visualiza en un capnograma volumétrico. Mientras que $VDBohr$ representa el verdadero espacio muerto dado por los alvéolos no perfundidos y las vías respiratorias de conducción, el índice de Enghoff también incluye en su cálculo el efecto shunt y el bajo V/Q (área gris). $PaCO_2$, $PACO_2$ y $PECO_2$ son la presión parcial espirada arterial, alveolar y mixta de dióxido de carbono, respectivamente. VD_{phys} , VD_{aw} y VD_{alv} son el espacio muerto fisiológico, de las vías respiratorias de conducción y alveolar, respectivamente. VT es el volumen corriente y VT_{alv} es el volumen corriente alveolar (Extraído de Suárez-Sipmann F et al. *Front Physiol.* 2021; 12:1–11) (10).

Cinética del CO_2 y estimación no invasiva del GC

Algunos de los potenciales usos específicos de la V_{cap} más allá de monitorizar la eficacia de la ventilación mediante el uso de $P_{et}CO_2$ como sustituto de la PCO_2 arterial (similar a la T_{cap}) son:

1) evaluar la capacidad de respuesta hemodinámica a la reposición de volumen, 2) estimar el GC, 3) determinar el pronóstico en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, 4) optimizar el reclutamiento alveolar y 5) excluir la embolia pulmonar. A ello se ha agregado en los últimos años la estimación pronóstica en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (11). De estos, los más prometedores son la estimación no invasiva del GC, la respuesta a la precarga y la optimización del reclutamiento alveolar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto y en pacientes con obesidad mórbida y ventilación mecánica (9).

Las moléculas de CO₂ alcanzan los alvéolos a través de la perfusión pulmonar o GC del VD. Cuando la ventilación y la tasa metabólica son constantes y en ausencia de patología pulmonar significativa, los cambios en el CO₂ espirado reflejan cambios en el flujo sanguíneo pulmonar (12)(13). El CO₂ espirado se puede expresar como PetCO₂ o como volumen espirado por minuto (VCO₂). Se ha demostrado en varios ensayos clínicos que la variación de la PetCO₂ con un punto de corte del 5% demostró ser confiable para indicar cambios del 15% en el GC seguido de una maniobra de elevación pasiva de los miembros inferiores (14)(15). En esos estudios, el 5% de variación corresponde a cambios absolutos de tan solo 2 mmHg. Estos pacientes se catalogaron como respondedores a fluidos. Sin embargo, por tratarse de un parámetro con valores absolutos pequeños (2 mmHg), diferenciar las variaciones pequeñas de las oscilaciones aleatorias es cuestionable, por lo cual su aplicabilidad clínica es limitada. Algunos estudios proponen al VCO₂ como mejor parámetro para evaluar la respuesta frente a un desafío con volumen (14)(16). Tusman y col. hallaron que una reducción en el VCO₂ posterior al incremento en la PEEP predice con mejor sensibilidad y especificidad la respuesta a fluidos que la PetCO₂ (16). Por último, se ha obtenido correlación entre las medidas de GC por termodilución y la capnografía volumétrica tanto en experimentación animal (17) como en seres humanos (18)(19).

Relación entre el GC y la diferencia veno-arterial del CO₂

En relación con la cinética del CO₂ y los cambios del GC se puede estimar la diferencia veno-arterial del contenido de CO₂. Dado un valor de una producción de CO₂ específica, la diferencia veno-arterial de PCO₂ puede ser utilizada para evaluar la perfusión tisular y el GC. La diferencia veno-arterial del contenido de CO₂ puede estimarse en forma práctica mediante la brecha o 'gap' de la PCO₂ o la diferencia veno-arterial de la PCO₂ (Pv-aCO₂). Sustituyendo el contenido de CO₂ por la PCO₂ la ecuación de Fick queda modificada de la siguiente manera:

$$\Delta PCO_2 (Pv - aCO_2) = k \left(\frac{VCO_2}{GC} \right)$$

De acuerdo con la ecuación de Fick modificada, el GC y la Pv-aCO₂ mantienen una relación inversa en donde la caída del GC determina un aumento de la Pv-aCO₂ (**Figura 4**).

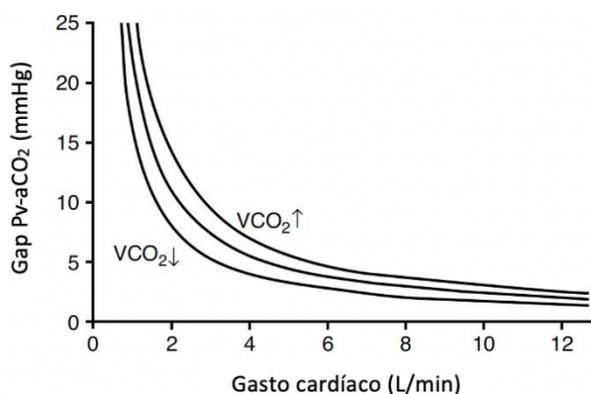


Figura 4. La relación inversa entre el gasto cardíaco y la brecha Pv-aCO₂. Una reducción del gasto cardíaco se asocia a un aumento progresivo del gap Pv-aCO₂, que se vuelve exponencial a valores muy bajos de gasto cardíaco, debido a la pendiente plana de la curva de disociación del CO₂ en condiciones de hipercapnia tisular. La relación se desplaza hacia la derecha a mayor producción de CO₂ (VCO₂) (Extraído de Ltaief Z et al. Crit Care 2021; 25:318) (20).

El valor normal del Pv-aCO₂ se encuentra entre 2 y 6 mmHg. Cuando el flujo sanguíneo disminuye, el CO₂ se incrementa acumulándose en los tejidos, aumentando así el gap de CO₂; esto se relaciona con bajo GC y aumento del lactato, aumentando la mortalidad. De esta manera, en condiciones estables de producción de CO₂, la reducción del GC determina un aumento progresivo de la Pv-aCO₂ debido al fenómeno de estancamiento circulatorio donde el enlentecimiento del tiempo capilar sanguíneo determina un aumento de la carga sanguínea de CO₂. Si bien la brecha de Pv-aCO₂ es un indicador confiable del estado de perfusión tisular ya sea vinculado al flujo sanguíneo global (GC) como al estado de la microcirculación, se deben tener algunas precauciones para una correcta interpretación (21). Ello incluye:

- los factores que modifican la k de la curva de transporte de CO₂ (saturación de la oxi-Hb - Haldane-; pH; temperatura y concentración de Hb);
- los posibles errores de medición dependientes de la calidad de la muestra (microcoágulos, microburbujas de aires, etc) y la precisión de los analizadores de gases. Es por ello por lo que cuando se comparan medidas sucesivas de la brecha de Pv-aCO₂ se considera significativa la variación de al menos ± 2 mmHg;
- hiperoxia (pO₂ >120 y severa cuando es >200 mmHg): pacientes en estado de shock la ventilación con FiO₂ de 100% por 5 min aumenta la PvCO₂ y por ende la brecha Pv-aCO₂ sin cambios en el contenido venoso de CO₂ e independientemente del estado hemodinámico (es decir de la presencia de estancamiento circulatorio). Se plantea que además del efecto de Haldane (aumento de la constante k, disminución de la afinidad de la Hb por el CO₂ y menor 'carga' de CO₂ debido al aumento de la PvO₂) se agregaría la afectación de la microcirculación por el efecto vasoconstrictor de la hiperoxia;

- la hiperventilación aguda transitoria con la alcalosis respiratoria secundaria puede inducir un aumento de la brecha de Pv-aCO₂. Entre los posibles mecanismos se plantea el aumento de la producción aeróbica de CO₂ secundario al aumento de la glucólisis aeróbica en condiciones de alcalosis celular. De esta manera, tanto la hiperoxia como la hipocapnia aguda deben ser tenidas en cuenta en la interpretación de un aumento de la brecha de la Pv-aCO₂ por el clínico.

Actualmente varios algoritmos diagnósticos han incorporado la brecha de Pv-aCO₂, tal como se muestran en las **Figura 5A** (condiciones anaeróbicas) y **Figura 5B** (condiciones aeróbicas).



Figura 5. Utilidad de la brecha Pv-aCO₂ en A: condiciones anaeróbicas y B: condiciones aeróbicas (Extraído de Ltaief Z et al. Crit Care 2021; 25:318) (20).

OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos Generales

- Correlacionar cambios en el flujo pulmonar con la VCO_2 y $PetCO_2$ obtenidos mediante la capnografía volumétrica.

Objetivos específicos

- Comparar el flujo pulmonar en situación basal y durante la infusión de levosimendan.
- Establecer qué parámetro de la capnografía volumétrica ($PetCO_2$ versus VCO_2) es mejor predictor de los cambios en el flujo pulmonar.

METODOLOGÍA

Se utilizaron conejos hembras adultas New Zealand White. En todos los casos se cumplieron los principios y criterios de buenas prácticas de laboratorio establecidos en la Ordenanza sobre uso de animales en experimentación, docencia e investigación Universitaria (Diario Oficial N° 25.467, Feb2000, 1440-C a 1444-C, carillas N° 64 a 68), y acorde con las normas internacionales para el cuidado y el uso de animales de investigación establecidas por la OMS, OPS y la National Research Council (1996). El protocolo experimental fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal - CHEA - (Exp. N° 070153-000141-19).

Instrumentación animal

Se administró acepromazina (0.3 mg/kg i/m) y meperidina (10 mg/kg i/m) como premedicación. Se canalizó una VVP a nivel de una vena de la oreja, para la fase de inducción anestésica mediante un bolo de midazolam (0.5 mg/kg i/v). La fase de mantenimiento se realizó con midazolam (0.5-1 mg/kg/h) y bromuro de rocuronio (0.6 mg/kg/h) para evitar los esfuerzos respiratorios espontáneos.

Se canuló la tráquea por debajo de la laringe mediante una traqueostomía con tubo endotraqueal (ID 2.5 mm), y se inició la ventilación mecánica invasiva controlada por volumen empleando un volumen corriente 6 mL/kg, PEEP de 5 cmH₂O, frecuencia respiratoria 30 ± 8 rpm y FiO₂ 0.6 (Amadeus Hamilton Medical AG, Switzerland), ajustando la frecuencia respiratoria para mantener la PaCO₂ en torno a 40 mmHg. Se conectó capnógrafo 'mainstream' entre el tubo endotraqueal y ventilador para monitoreo del CO₂ espirado y obtención del TCap y VCap con sus diferentes parámetros. Se administró solución salina (NaCl 0.9 %) i/v a razón de 7ml/kg/h para mantener los requerimientos basales quirúrgicos. Se mantuvo la normotermia a través del uso de un panel de calentamiento en la mesa experimental y se monitorizó mediante la colocación de un sensor de temperatura a nivel rectal. Se cateterizó una VVC a través de la vena yugular izquierda mediante catéter de 3 vías (4.5F, (Paediatric Multicath 3-Vygon) para reposición basal con SF, infusión de drogas y monitoreo de la presión venosa central (PVC). Se cateterizó la arteria femoral izquierda para la medición de presión arterial sistémica y extracción de sangre arterial. Se realizó una toracotomía a nivel del 4°-5° espacio intercostal izquierdo, donde se expuso el corazón y los grandes vasos mediante la apertura del pericardio. Una vez identificado el tronco de la arteria pulmonar se colocó un sensor de presión de estado sólido para la medición de presión mediante una jareta realizada a nivel del tracto de salida del ventrículo derecho (Pressure Catheter SPR-320, 2F Millar Inc.) y un sensor de flujo perivascular próximo a la medición de presión (2.5PSB-Series Flow probe, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) para

medir el flujo pulmonar (**Figura 6**). Se monitorizaron los gases en sangre mediante gasometrías arterial y venosa centrales seriadas (0.5 mL) (ABL520, Radiometer, Denmark) empleando jeringas cebadas con heparina liofilizada para evitar microcoágulos y microburbujas (Jeringa Pico Tomador, Radiometer RM956-552, Denmark).

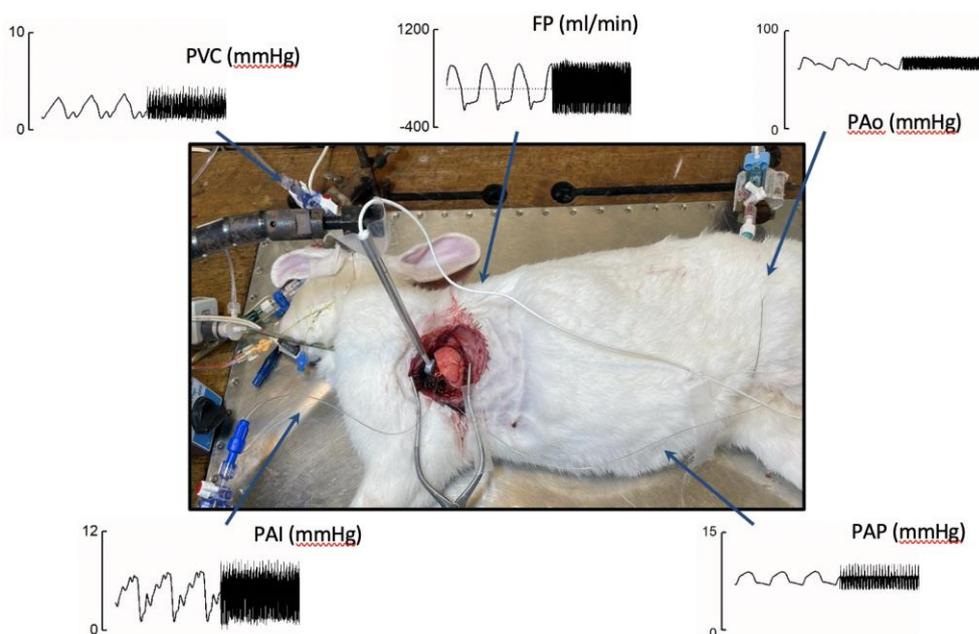


Figura 6. Instrumentación animal con registro de las variables hemodinámicas. (FP: flujo pulmonar; PAI, PAo, PAP y PVC: presiones auricular izquierda, aórtica, arterial pulmonar y venosa central, respectivamente).

Se obtuvo la capnografía en forma continua mediante un sensor 'mainstream' de CO₂ (QuRe, Treaton) que conectado a un medidor de flujo digital neonatal (SFM3400, Sensirion) permitió obtener la TCap y VCap (200 Hz). Se diseñó un hardware y software dedicado (Samay S24) que se comunica vía Wifi en la pantalla de un celular, tablet o PC para visualizar en tiempo real las señales temporales de la TCap y VCap y parámetros estimados (VCO₂ minuto, PCO₂ espirado medio -PECO₂-, PCO₂ al final de la espiración -PetCO₂-, espacio muerto de la vía aérea -VDaw, Fowler-, PCO₂ alveolar -PACO₂-, espacio muerto alveolar (VDalv), VDB y VDE (**Figura 7**). El S24 no necesita la instalación de ningún software específico, solo un navegador web, y admite hasta cuatro dispositivos conectados en modo simultáneo con una capacidad de almacenamiento de 1536 horas de registro.

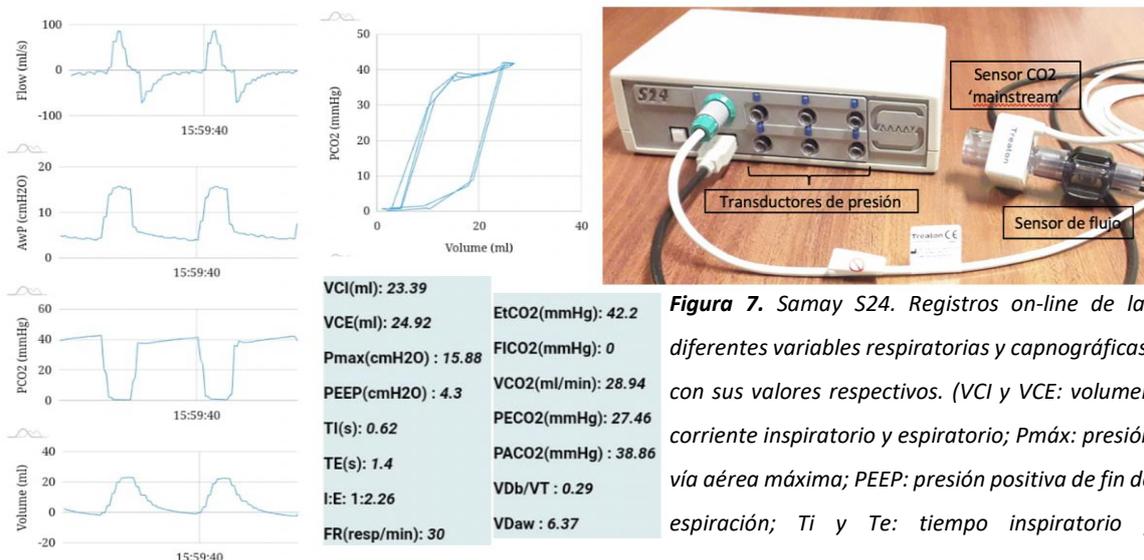


Figura 7. Samay S24. Registros on-line de las diferentes variables respiratorias y capnográficas, con sus valores respectivos. (VCI y VCE: volumen corriente inspiratorio y espiratorio; P_{máx}: presión vía aérea máxima; PEEP: presión positiva de fin de espiración; T_i y T_e: tiempo inspiratorio y

y espiratorio; FR: frecuencia respiratoria; EtCO₂ y PECO₂: pCO₂ fin de espiración y espiratorio medio; VCO₂: volumen de CO₂ espirado minuto; PACO₂: pCO₂ alveolar media; VD_b/VT: fracción del espacio muerto Fisiológico de Bohr estimado; VD_{aw}: espacio muerto de la vía aérea).

Protocolo Experimental

El catéter de estado sólido fue conectado a una unidad de control (Control Unit TC-500, Millar Inc) y los catéteres de columna fluida a transductores de presión (Abbott Critical Care Systems, IL USA). El sensor de flujo perivasculare fue conectado a un flujímetro Doppler (model T101, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA). Se registró en forma continua presión y flujo pulmonar, presión arterial sistémica, presión auricular izquierda (PAI) y PVC.

Una vez estabilizado el animal se obtuvo el registro basal. Posteriormente se inició la infusión de Levosimendan (LSM, 6 µg/kg dosis carga + 0.2 µg/kg/min i.v. por 30 minutos). El motivo del empleo de LSM como agente inotrópico positivo se debe a que el presente protocolo se enmarca en el Proyecto CSIC I+D 2020: "Efectos del Levosimendan sobre la poscarga dinámica y el intercambio gaseoso en un modelo de hipertensión pulmonar aguda hipóxica en conejos".

El LSM fue el primer calcio-sensibilizador de uso clínico. Se trata de un fármaco inodilatador (inotrópico positivo con propiedades vasodilatadoras) que aumenta el inotropismo aumentando la sensibilidad de la Troponina C al calcio (Ca⁺⁺) y determina la vasodilatación mediante diferentes mecanismos: a) reducción de la sensibilidad por el Ca⁺⁺ de las proteínas contráctiles sin modificar la concentración de Calcio intracelular; b) inhibición de la fosfodiesterasa III, con aumento del AMP-c en el músculo liso vascular (MLV), lo que ocurre a altas dosis (1 mM) y c) activación de varios tipos de canales de K⁺, entre los cuales están los canales K_v, los K_{Ca} y los ATP-dependientes tanto sarcolemales como mitocondriales (K_{ATP}) (22)(23). La participación de dichos canales depende del vaso estudiado (24).

Una vez completado el protocolo experimental se realizó la eutanasia del animal mediante la inyección de KCl i/v bajo anestesia profunda.

Recolección y análisis de datos

Todas las señales fueron digitalizadas a 1 KHz mediante el empleo del equipo PowerLab, almacenadas en una PC (Notebook HP 15-DY2095 Intel Quad-Core i5-1135G7 1TB SSD NVME 16GB 15.6" FULL HD (1920x1080) BT/WIFI WIN11 SILVER) y analizadas mediante el software LabChart ProV8 (AD Instruments). Se estimaron el cociente VM/VCO₂ como equivalente ventilatorio del CO₂, el cociente Valv/FP, y los gradientes Pa-PetCO₂ y Pv-aCO₂. Se calcularon la resistencia pulmonar total (RPT), resistencia vascular pulmonar (RVP) y capacitancia arterial total (PAC) mediante las fórmulas estándar:

$$RPT (uW) = \frac{PAPm}{FP};$$
$$RVP (uW) = \frac{(PAPm - PAI)}{FP}$$
$$PAC (mL/mmHg) = \frac{VS}{PAP \text{ pulso}}$$

Análisis estadístico

Se comparó los valores basales de las diferentes variables con los valores durante la infusión de LSM mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para muestras pareadas. Se correlacionó el cambio del flujo pulmonar con el cambio de la PetCO₂ y VCO₂ mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). Se analizó la concordancia de la dirección de los cambios entre el FP y la PetCO₂/VCO₂ mediante el cálculo de la tasa de concordancia calculada según el gráfico de 4 cuadrantes (proporción de puntos de datos en los que ambos métodos demostrar cambios en la misma dirección). Para aceptar la uniformidad de la dirección del cambio entre las variables estudiadas se consideró una concordancia \geq 90% (25)(26). Se consideró estadísticamente significativo un valor de P <0.05 empleándose el programa IBM SPSS versión 20.

RESULTADOS

Se analizaron 6 conejos hembras de 3.0 ± 0.4 kg de peso. En la **Tabla 1** se observa el resumen de los datos capnográficos, del metabolismo ácido-base y hemodinámicos en situación basal y durante la infusión del LSM. En lo hemodinámico, el LSM determinó un aumento significativo del GC a expensas de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, con una caída de la PAPm y de la RPT ($p < 0.05$) y de la RVP (esta última no significativa), sin cambios de la PAC. En lo respiratorio, aumentó significativamente la eliminación del CO_2 minuto con una mayor eficiencia ventilatoria dado por la caída del cociente VM/ VCO_2 (equivalente ventilatorio del CO_2) a pesar de una caída de la VM. No hubo cambios significativos del VD Bohr y del VD Enghoff, aunque el VD Enghoff fue significativamente mayor en ambas situaciones experimentales, asociado a un gradiente Pa-Pet CO_2 positivo y aumentado (normal < 5 mmHg). Si bien no hubo diferencias significativas del gradiente Pa-Pet CO_2 durante la infusión del LSM, 3 de los 6 animales presentaron un valor < 5 mmHg, en comparación con solo 1 animal en situación basal. El VD Enghoff se correlacionó con el gradiente Pa-Pet CO_2 ($r = 0.94$; $P < 0.001$).

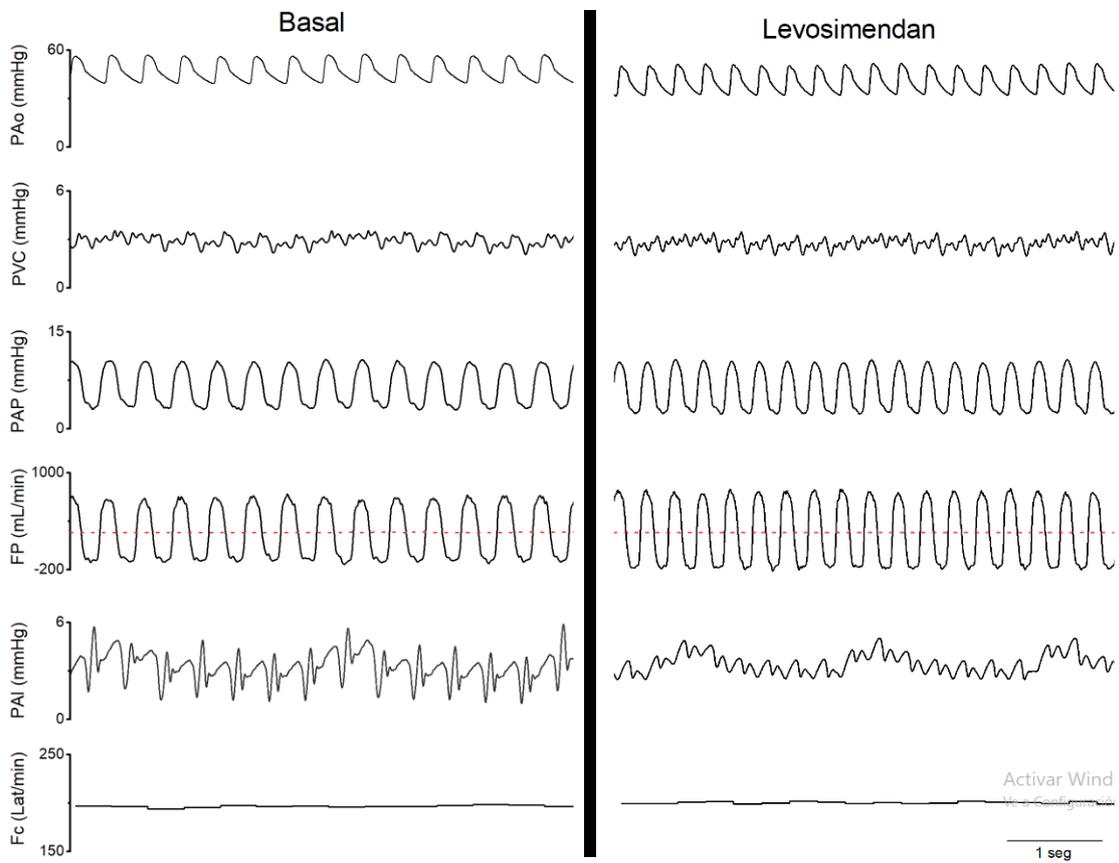
Tabla 1. Datos capnográficos, metabólicos y hemodinámicos en situación basal y durante la infusión de levosimendan.

	Basal	LSM
<i>Variables respiratorias y del metabolismo</i>		
Vt, mL	21.0 ± 2.7	$19.4 \pm 2.5^*$
VM, L/min	0.58 ± 0.12	$0.53 \pm 0.11^*$
VAlv, L/min	0.39 ± 0.08	0.36 ± 0.07
VD Bohr	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.02
VD Enghoff	$0.57 \pm 0.11\#$	$0.54 \pm 0.09\#$
VCO_2 , mL/min	14.0 ± 2.1	$15.3 \pm 1.8^*$
Pet CO_2 , mmHg	30.6 ± 4.3	33.3 ± 3.6
VM/ VCO_2	42 ± 10	$35 \pm 7^*$
pH	7.38 ± 0.08	7.36 ± 0.03
Pa CO_2 , mmHg	44.1 ± 7.6	43.8 ± 5.6
Pa-Pet CO_2 , mmHg	13.5 ± 9.6	10.5 ± 6.9
Pv-a CO_2 , mmHg	6.9 ± 3.0	9.5 ± 5.6
Lactato, mEq/L	3.1 ± 1.0	$3.8 \pm 1.4^*$
<i>Variables Hemodinámicas</i>		

FP, L/min	0.25 ± 0.08	0.28 ± 0.08*
VS, mL	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.4
VAlv/FP	1.6 ± 0.6	1.3 ± 0.3*
PAPm, mmHg	8.1 ± 3.7	6.9 ± 3.2
PAM, mmHg	41 ± 5	40 ± 7
RPT, uW	25 ± 8	20 ± 8*
RVP, uW	10 ± 6	6 ± 2*
PAC, mL/mmHg	0.25 ± 0.14	0.27 ± 0.17

Datos: media ± DS. n = 6. *p <0.05 Basal vs LSM; #p <0.05 VD Bohr vs VD Enghoff.

La **Figura 8**, muestra un registro representativo de las diferentes variables hemodinámicas y capnográficas que se obtuvieron de cada animal.



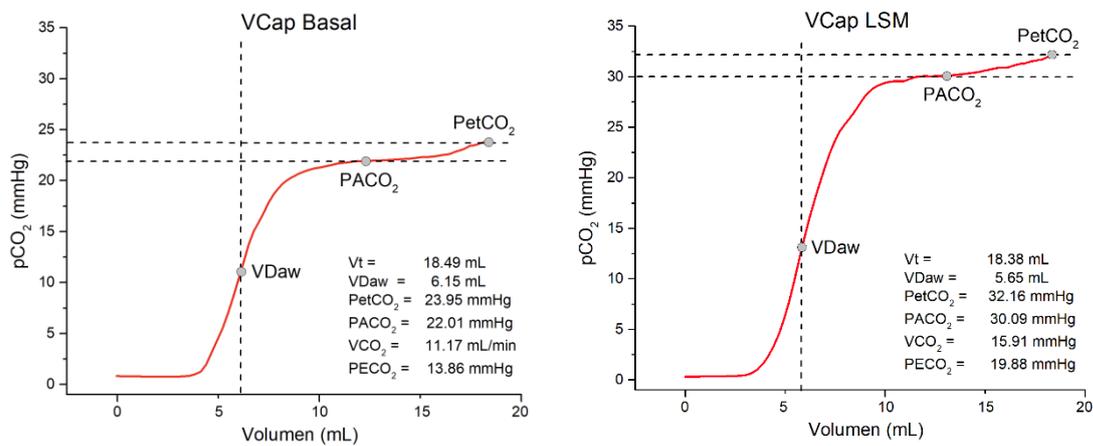


Figura 8. Registros hemodinámicos (arriba) y capnográficos (abajo) representativos de un animal en estado basal y durante la infusión de levosimendan (LSM). El cociente VM/VCO₂ pasó de 48 a 36 durante la infusión de LSM.

En lo metabólico, el gap veno-arterial de CO₂ aumentó durante la infusión de LSM, aunque sin alcanzar significación estadística. La lactatemia basal fue mayor de 2 mmol/L en todos menos un animal y durante la infusión de LSM aumentó significativamente. Se obtuvo una correlación entre el gradiente Pv-aCO₂ y la lactatemia aunque sin significación estadística ($r = 0.57$; $P = 0.067$). Si bien el valor medio del pH fue normal en ambas situaciones, en dos animales la hiperlactatemia se acompañó de acidemia (pH arterial <7.35), tanto a nivel basal como durante LSM, aunque con un exceso de base normal. Todos los valores de la SvO₂ central fueron >70% (hiperoxia).

Durante la infusión de LSM todos los animales mostraron un aumento del FP ($12 \pm 13\%$) y VCO₂ ($10 \pm 12\%$), mientras que solo un 60% (4 de 6) de los animales tuvieron un aumento del PetCO₂ ($10 \pm 14\%$). Ello determinó una correlación moderada ($0.4 < r < 0.69$) y significativa solamente entre el FP y la VCO₂, con un coeficiente de determinación o r^2 de 36%. En ambos casos, la tasa de concordancia fue muy inferior al 90% (67 y 50%, respectivamente) (**Figura 9**).

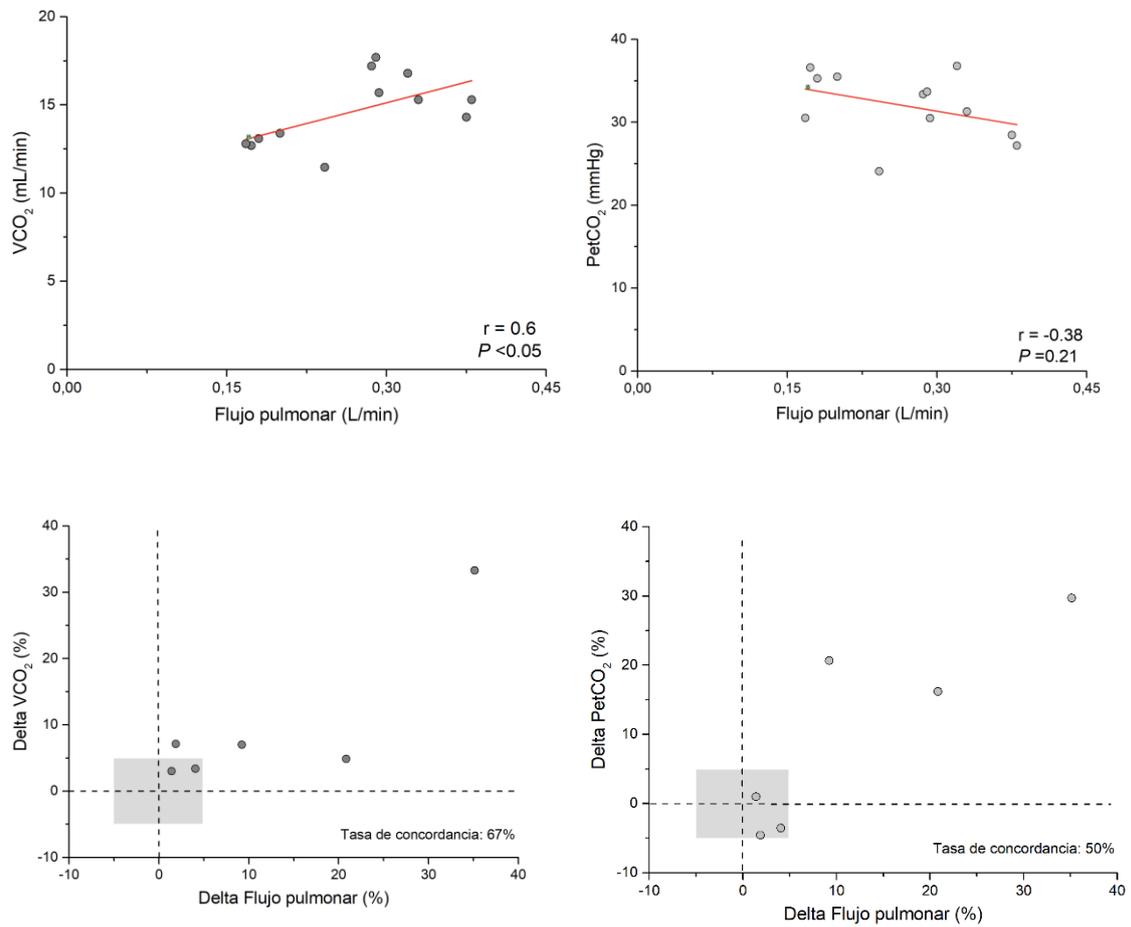


Figura 9. Arriba: Correlaciones entre flujo pulmonar y la VCO_2 y $PetCO_2$. Abajo: gráfico de concordancia de 4 cuadrantes entre las variaciones relativas del flujo pulmonar, VCO_2 y $PetCO_2$. (El porcentaje de puntos de datos en los que ΔFP y define la zona de exclusión y corresponde a un 5% de variación).

DISCUSIÓN

En conejas anestesiadas, ventiladas mecánicamente y con tórax abierto, el LSM determinó en lo hemodinámico un aumento significativo del FP, acompañado de una caída de la RPT y de la RVP. En lo respiratorio y la cinética del CO₂, se produjo por un lado una mejoría significativa de la relación VAlv/FP que se aproximó al valor de 1 (ideal) y por otro un aumento significativo del CO₂ espirado con un aumento de la eficiencia de la eliminación del CO₂ dado por una caída significativa del equivalente de CO₂. Probablemente el aumento del FP producido por el LSM redujo el espacio muerto alveolar mejorando la eficiencia global del pulmón como intercambiador gaseoso. No obstante, ello no se vio reflejado en una reducción de la heterogeneidad V/Q pulmonar dado que si bien el gradiente Pa-PetCO₂ y el VD Enghoff se redujeron, no alcanzaron significación estadística.

Es bien conocido que la anestesia general y la ventilación mecánica pueden producir cambios en el espacio muerto complejos: a) disminución del VDaw y aumento del VDalv debido a una reducción de los volúmenes pulmonares espiratorios finales; b) aumento de ambos, VDaw y VDalv debido a la ventilación a presión positiva y c) aumento del VD Enghoff debido a la aparición de atelectasias con unidades V/Q bajas (efecto shunt) y shunt (V/Q = 0) (27)(7). Este último factor, podría explicar en nuestro modelo la diferencia significativa entre el VD Bohr y el VD Enghoff en ambas condiciones experimentales.

Históricamente, el estudio de la cinética de los gases respiratorios se ha limitado principalmente a las condiciones de equilibrio. Sin embargo, en pacientes quirúrgicos durante el período perianestésico y en pacientes críticamente enfermos las condiciones cardiorespiratorias son inestables. El desarrollo de la VCap ha permitido un completo estudio de la cinética del CO₂ en estado no estacionario (28). Por lo tanto, para una correcta interpretación de la cinética de CO₂ mediante los diferentes parámetros de la VCap es necesario conocer el contexto clínico o experimental (10). Por un lado, se debe tener en cuenta que los cambios en la eliminación del CO₂ pueden deberse a cambios en el metabolismo o producción de CO₂, la perfusión pulmonar y la ventilación alveolar y por otro, que el análisis de estos cambios puede realizarse en condiciones estables o de equilibrio o inestables. En el primer caso, si dos de las 3 variables se mantienen constantes, la variación en la eliminación del CO₂ se deberá al cambio de la tercera variable. En el segundo caso, definimos que se alcanza el estado estable una vez que la VCO₂ y VO₂ permanecen incambiados (δ 10%) durante varios minutos. Varios autores proponen que ello se alcanza luego de 20 minutos de estabilidad (9).

La infusión de LSM determinó un aumento significativo del FP que se acompañó de un aumento y correlación significativas con el VCO₂ sin cambios significativos de la PetCO₂. Analizando los

cambios relativos del FP y los parámetros capnográficos, la tasa de concordancia no fue significativa. Teniendo en cuenta la duración en la infusión del LSM (30 minutos), la correlación moderada junto con la ausencia de concordancia significativa del FP y el VCO_2 podría estar vinculado a un aumento progresivo del FP determinando una condición preferentemente estable. En condiciones estables la producción y eliminación de CO_2 son similares, y el contenido sanguíneo de CO_2 , $PvCO_2$, $PaCO_2$, $PACO_2$, $PECO_2$ y $PetCO_2$ se mantienen constantes. En general, la producción de CO_2 se analiza en condiciones estables, sabiendo que la hipertermia, el estrés, dolor, exceso de carbohidratos y el temblor lo aumenta, mientras que la hipotermia, y el uso de drogas hipnóticas y sedantes lo disminuye. Por el contrario, para el monitoreo hemodinámico, del intercambio gaseoso y de la ventilación se emplean las condiciones inestables ya que la producción y eliminación de CO_2 se hacen diferentes. (10)(29). Así, una disminución aguda del GC cuando la producción de CO_2 y la VM son constantes, produce una rápida caída proporcional de $PetCO_2$ y VCO_2 tanto en seres humanos como en modelos animales. Se han identificado dos mecanismos: a) una disminución en el GC reduce el suministro de CO_2 a los pulmones, lo que, a su vez, disminuye la $PACO_2$, $PetCO_2$ y la excreción de CO_2 . En segundo lugar, una caída en la perfusión pulmonar genera un aumento del VD_{alv} al aumentar el número de alvéolos no perfundidos y con alto V/Q . Esto diluye eficazmente el gas alveolar con el gas inspirado y reduce aún más $PACO_2$, $PetCO_2$ y VCO_2 (30). Viceversa, cuando aumenta el GC, el aumento del suministro de CO_2 a los pulmones y la reducción del VD_{alv} provocan un aumento proporcional de $PetCO_2$ y VCO_2 . La magnitud de este cambio varía inversamente con el GC inicial. Así, por ejemplo, el tratamiento eficaz de un paro cardíaco o shock hemorrágico se acompaña de un marcado aumento de $PetCO_2$ y VCO_2 , pero hay cambios menos pronunciados cuando el GC se eleva por encima de lo normal. Por último, después de los cambios iniciales, y ya en estado estable, se ha demostrado que la $PetCO_2$ y el VCO_2 regresan a los niveles iniciales a pesar de una elevación o reducción persistente del GC (17). Durante una reducción mantenida del GC, aumenta el contenido de CO_2 de la sangre venosa restaurándose el suministro de CO_2 al pulmón lo que determina la recuperación del $PetCO_2$ y VCO_2 . Cuando dicha reducción compromete la disponibilidad de O_2 (DO_2), (por debajo de la DO_2 crítica) si bien la producción aeróbica de CO_2 disminuye, se inicia la producción y acumulación de CO_2 anaeróbico lo que junto con la acumulación del CO_2 aeróbico mantiene el CO_2 total (31).

En cuanto a la diferente respuesta de la VCO_2 y $PetCO_2$, la VCO_2 podría ser más representativa de los cambios del FP en comparación con el $PetCO_2$. En ese sentido, Tusman y col. demostraron que el cambio de la VCO_2 y no de la $PetCO_2$ durante el desafío de la PEEP, permite identificar aquellos pacientes respondedores al aumento de precarga sometidos a cirugía cardíaca (16). Por último, se destaca un cambio de 1:1 entre el FP ($12 \pm 13\%$) y la VCO_2 ($10 \pm 14\%$), a diferencia de

la relación 1:3 y 1:2 en trabajos experimentales previos en donde se analizó la correlación de reducciones bruscas del GC con los parámetros capnográficos (32)(33).

En lo metabólico, los animales presentaron una concentración de lactato en sangre basal discretamente mayor a 2 mmol/L, acompañado de una leve acidemia en 2 animales y de un gap Pv-aCO₂ aumentado en otros 2 animales que mostraron pH normal. Realizando un análisis gasométrico completo se destaca una hipercapnia discreta que podría explicar la acidemia. Para comprender mejor la relación entre hiperlactatemia y acidemia, Gattinoni y col. introdujeron el parámetro denominado exceso de bases aláctico (EB aláctico) que resulta de la suma del EB estándar y el lactato (34). Dicho parámetro permitiría discriminar rápidamente entre la acidosis metabólica secundaria a la acumulación de lactato de la causada por un aumento de los ácidos fijos (aniones fuertes no medidos). De esta forma, un EB aláctico cercano a 0 sugiere que la acidemia es explicable completamente por el lactato. A su vez, valores negativos de la EB aláctica sugiere la presencia de lactacidemia junto un aumento de los ácidos fijos por injuria renal asociada. En ese sentido un valor de corte δ -3.63 mmol/L predice la mortalidad a los 28 días del ingreso a terapia intensiva de pacientes con shock (35). En nuestro modelo, el valor medio del EB aláctico fue de 5.6 ± 3.6 mmol/L significativamente mayor a 0, lo cual aleja el planteo de la acidosis láctica.

La complejidad del lactato como molécula, sustrato, biomarcador, fuente de energía y modulador de la bioenergética celular hacen difícil muchas veces interpretar sus cambios (36). El lactato se puede acumular por sobreproducción, subutilización o ambos (37). El aumento de la tasa de producción láctica puede asociarse por un lado a un aumento de la glicólisis tanto aeróbica como en anaerobiosis y por otro a un bloqueo del ciclo de Krebs y/o de la cadena respiratoria mitocondrial. En cuanto a la subutilización del lactato como sustrato metabólico (ciclo de Cori), es típica la disminución del aclaramiento de lactato por el hígado (responsable de hasta un 60% del metabolismo de lactato) en situaciones de hepatitis isquémica (hígado de shock) (38). Se plantea un aumento de producción de lactato por estrés vinculado al cambio de bioterio (desde productor al Hospital de Clínicas), mediado por un aumento de la descarga adrenérgica.

Durante la infusión de LSM se produjo un leve aumento, aunque significativo del lactato en sangre, manteniendo un EB aláctico incambiado (5.1 ± 4.7 mmol/L). La hiperlactatemia que se correlacionó con un gap Pv-aCO₂ aumentado podría plantear la presencia de un GC relativo bajo y disoxia isquémica por estancamiento. No obstante, la presencia de hiperoxia determina un aumento con corrimiento a la derecha del coeficiente k de la curva de transporte de CO₂, disminución de la afinidad de la Hb por el CO₂ y menor 'carga' de CO₂ (efecto Haldane),

determinando un aumento de la PvCO₂ y por ende de la brecha Pv-aCO₂ sin cambios en el contenido venoso de CO₂. Como se mencionó previamente, también podría agregarse la afectación de la microcirculación por el efecto vasoconstrictor de la hiperoxia. Por último, una reciente revisión sistemática acerca de la hiperlactatemia inducida por drogas, demostró que las drogas más frecuentemente involucradas son la adrenalina y el albuterol (hiperlactatemia tipo B2, por aumento de producción del piruvato) (39). En ningún caso se encontró al LSM como droga productora de hiperlactatemia, lo cual estaría asociado con su mecanismo de acción.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El LSM determinó un aumento del flujo pulmonar que se correlacionó con un aumento en la eliminación del CO₂ minuto, aunque sin una concordancia significativa en los cambios relativos de ambas variables.

Ello se asoció con un aumento de la eficiencia de la eliminación del CO₂ probablemente debido a una reducción del espacio muerto alveolar mejorando la eficiencia global del pulmón como intercambiador gaseoso, no así el grado de la heterogeneidad V/Q pulmonar que tuvo cambios significativos.

El análisis de los parámetros capnográficos (VCO₂ y PetCO₂) como monitorización hemodinámica del GC en condiciones inestables permitirá definir la exactitud y precisión de los parámetros de la VCap como predictor del GC y de la respuesta a la precarga.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, Brittain EL, Barón AE, Maddox TM, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: An analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1090–9.
2. Cantineau JP, Lambert Y, Merckx P, Reynaud P, Porte F, Bertrand C, et al. End-tidal carbon dioxide during cardiopulmonary resuscitation in humans presenting mostly with asystole. *Crit Care Med* [Internet]. 1996 May;24(5):791–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-199605000-00011>
3. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, Canales H, Sottile P, Badie J, et al. End-tidal CO₂ pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med.* 2000;26(11):1619–23.
4. Sanders AB. End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring During Cardiopulmonary Resuscitation. *JAMA* [Internet]. 1989 Sep 8;262(10):1347. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1989.03430100081033>
5. Balogh AL, Petak F, Fodor GH, Tolnai J, Csorba Z, Babik B, et al. Capnogram slope and ventilation dead space parameters: Comparison of mainstream and sidestream techniques. *Br J Anaesth.* 2016;117(1):109–17.
6. Jaffe MB. Using the features of the time and volumetric capnogram for classification and prediction. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(1):19–41.
7. Tusman G, Gogniat E, Bohm SH, Scandurra A, Suarez-Sipmann F, Torroba A, et al. Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):281–8.
8. Hernán M, Albanese B, Barrera FP, Valenzuela CC, Gil D, Riquelme C, et al. Capnografía volumétrica y su aplicación en la monitorización de la ventilación mecánica. *Rev Chil Med Intensiva* [Internet]. 2019;34(3):1–10. Available from: <https://www.medicina-intensiva.cl/revista/pdf/68/2.pdf>
9. Kremeier P, Böhm SH, Tusman G. Clinical use of volumetric capnography in mechanically ventilated patients. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2020;34(1):7–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00325-9>
10. Suárez-Sipmann F, Villar J, Ferrando C, Sánchez-Giralt JA, Tusman G. Monitoring Expired CO₂ Kinetics to Individualize Lung-Protective Ventilation in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Physiol.* 2021;12(December):1–11.
11. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: Potential clinical applications. *Ann*

- Am Thorac Soc. 2019;16(4):409–20.
12. Siobal MS. Monitoring exhaled carbon dioxide. *Respir Care*. 2016;61(10):1397–416.
 13. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: The time has come. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):333–9.
 14. Young A, Marik PE, Sibole S, Grooms D, Levitov A. Changes in end-tidal carbon dioxide and volumetric carbon dioxide as predictors of volume responsiveness in hemodynamically unstable patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2013;27(4):681–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2012.09.025>
 15. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, Barrois J, Le Corre M, Gosset C, et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med*. 2013;39(1):93–100.
 16. Tusman G, Groisman I, Maidana GA, Scandurra A, Arca JM, Bohm SH, et al. The Sensitivity and Specificity of Pulmonary Carbon Dioxide Elimination for Noninvasive Assessment of Fluid Responsiveness. *Anesth Analg*. 2016;122(5):1404–11.
 17. Isserles SA, Breen PH. Can changes in end-tidal PCO₂ measure changes in cardiac output? *Anesth Analg*. 1991;73(6):808–14.
 18. Lakhal K, Nay MA, Kamel T, Lortat-Jacob B, Ehrmann S, Rozec B, et al. Change in end-tidal carbon dioxide outperforms other surrogates for change in cardiac output during fluid challenge. *Br J Anaesth* [Internet]. 2017;118(3):355–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew478>
 19. Hoff IE, Høiseth L, Kirkebøen KA, Landsverk SA. Volumetric and End-Tidal Capnography for the Detection of Cardiac Output Changes in Mechanically Ventilated Patients Early after Open Heart Surgery. *Crit Care Res Pract*. 2019;6393649.
 20. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Crit Care*. 2021;25(1).
 21. Ospina-Tascón GA. The PCO₂ Gaps. In: M. R. Pinsky et al. (eds.), editor. *Hemodynamic Monitoring* [Internet]. 2019. p. 173–90. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-69269-2_16
 22. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, Brito D, Fedele F, Fonseca C, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;222:303–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498374>
 23. Papp Z, Edes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenpera M, Leppikangas H, et al. Levosimendan:

- molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;159(2):82–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21784540>
24. Yildiz O. Vasodilating Mechanisms of Levosimendan: Involvement of K⁺ Channels. *J Pharmacol Sci*. 2007;104(1):1–5.
 25. Critchley LA, Lee A, Ho AM. A critical review of the ability of continuous cardiac output monitors to measure trends in cardiac output. *Anesth Analg* [Internet]. 2010;111(5):1180–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20736431>
 26. Montenij LJ, Buhre WF, Jansen JR, Kruitwagen CL, De Waal EE. Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: A stepwise approach and checklist. *Br J Anaesth* [Internet]. 2016;116(6):750–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aew094>
 27. Kavanagh BP, Hedenstierna G. Fisiología y fisiopatología respiratorias. In: Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleischer L, Wiener-Kronish J, Young W, editors. *Miller's Anesthesia*. 8a ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2016. p. 444–72.
 28. Breen PH, Isserles SA, Taitelman UZ. Non-steady state monitoring by respiratory gas exchange. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(5-6 SPEC. ISS):351–60.
 29. Nassar BS, Schmidt GA. Capnography during critical illness. *Chest* [Internet]. 2016;149(2):576–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1369>
 30. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: Physiological principles, measurements, and calculations. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(3):291–300.
 31. Lumb AB. Carbon dioxide. In: Lumb A, editor. *Nunn's Applied Respiratory Physiology* [Internet]. 7th ed. Washington, DC: Elsevier; 2010. p. 159–77. Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
 32. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do changes in end-tidal PCO₂ quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg*. 1994;79(5):829–33.
 33. Morimoto Y, Kemmotsu O, Murakami F, Yamamura T, Mayumi T. End-tidal CO₂ changes under constant cardiac output during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* [Internet]. 1993 Oct;21(10):1572–6. Available from: <http://journals.lww.com/00003246-199310000-00028>
 34. Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, et al. Understanding lactatemia in human sepsis potential impact for early management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):582–9.

35. Smuszkiewicz P, Jawień N, Szrama J, Lubarska M, Kusza K, Guzik P. Admission Lactate Concentration, Base Excess, and Alactic Base Excess Predict the 28-Day Inward Mortality in Shock Patients. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Oct 18;11(20):6125. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/20/6125>
36. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019;45(1):82–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5213-x>
37. Brooks GA. Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol* [Internet]. 2020;35(February):101454. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
38. Brooks GA, Arevalo JA, Osmond AD, Leija RG, Curl CC, Tovar AP. Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *J Physiol*. 2022;600(5):1229–51.
39. Smith ZR, Horng M, Rech MA. Medication-Induced Hyperlactatemia and Lactic Acidosis: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2019;39(9):946–63.

AGRADECIMIENTOS

Personal de apoyo: Dra. Vet. Camila Nan (Unidad de Anestesia y pequeña cirugía, Facultad de Veterinaria), Dres. Gervasio Lorenzo y Martín Isper (Depto de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina) que colaboraron en la instrumentación quirúrgica y obtención de los datos experimentales. Ing. Martín Vallarino quien desarrolló el equipo SAMAY S24 que permitió obtener en forma continua los parámetros capnográficos.

Apoyo económico: el presente protocolo experimental se enmarca en el Proyecto: “Efectos del Levosimendan sobre la poscarga dinámica y el intercambio gaseoso en un modelo de hipertensión pulmonar aguda hipóxica en conejos” financiado por CSIC (llamado CSIC I+D 2020).