



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



“Análisis de la cinética del CO₂ y los índices dinámicos frente al incremento del tono vasomotor en un modelo de hemorragia aguda en conejos”

Dr. José Gervasio Lorenzo Godoy

Asistente de la Unidad Académica de Fisiopatología
Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina
Universidad de la República

Programa de Maestría para la Investigación Biomédica
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Montevideo - Uruguay
Setiembre de 2025



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



“Análisis de la cinética del CO₂ y los índices dinámicos frente al incremento del tono vasomotor en un modelo de hemorragia aguda en conejos”

Tesis de Maestría presentada al Programa en Investigación Biomédica, Facultad de Medicina de la Universidad de la República, como parte de los requisitos necesarios para la obtención del título de Magíster en Investigación Biomédica.

Dr. José Gervasio Lorenzo Godoy

Tutor

Juan Pablo Bouchacourt, PhD.
Profesor de la Unidad Académica de Anestesiología
Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina
Universidad de la República

Co-Tutor

Juan Carlos Grignola, PhD, FESC
Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina Uruguay
Profesor de la Unidad Académica de Fisiopatología
Hospital de Clínicas – Facultad de Medicina
Universidad de la República

Montevideo - Uruguay
Setiembre de 2025

Tribunal de la tesis

Dr. Javier Hurtado. Intensivista. Profesor, Unidad Académica de Fisiopatología. Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina Uruguay.

Dr. Glenn Hernández. Intensivista. PhD. Profesor Titular, Departamento de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dr. Nicolás Nin. Intensivista. PhD. Post PhD. Coordinador en la Unidad de Medicina Intensiva en el Hospital Español.

Dedicatoria

A Maryselva y José, mis padres, quienes son un pilar fundamental en mi vida.
Su apoyo incondicional fue importante para finalizar esta tesis.

Agradecimientos

Al Pro.In.Bio por permitir la formación de investigadores en el área básico-clínica.

A Fisiopatología por brindarme la oportunidad y las herramientas para aprender y crecer como docente e investigador junto a personas invaluable.

Al Ing. Martín Vallarino por construir y poner a punto el capnógrafo volumétrico sobre el cuál se desarrolla esta tesis de Maestría.

Cami, Lu, Gisse y Pincho, porque sin este equipo no hubiese sido posible.

A mis tutores, Juan Carlos y Juan Pablo, por potenciar mi espíritu para realizar preguntas y enseñarme la rigurosidad científica para ir en busca de sus respuestas. También por brindarme su tiempo, confianza y estímulo para seguir.

Lugar de realización del proyecto de investigación:

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular y Respiratoria. Unidad Académica de Fisiopatología. Hospital de Clínicas. Avda. Italia 2870. CP 11600.

Publicaciones, presentaciones en congresos y premios:

Lorenzo JG, Nan C, Jorge GJ, Quintela L, Isper M, Vallarino M, Grignola JC, Bouchacourt JP. *“Ability of CO₂ kinetics parameters to predict fluid responsiveness during the increase of vasomotor tone in a rabbit model of hemorrhage”* Presentado en Intensive Care Medicine (4) Poster Session, ESAIC – EUROANESTHESIA 2023. Junio, 2023. Glasgow, UNITED KINGDOM.

Vallarino M, Quintela L, Jorge G, **Lorenzo G**, Nan C, Isper M, Bouchacourt JP, Grignola JC. *“SAMAY S24: a novel wireless 'online' device for real-time monitoring and analysis of volumetric capnography”* Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2023 Jul; 2023:1-4. doi: 10.1109/EMBC40787.2023.10340680. PMID: 38083576.

Premio a 2º mejor trabajo libre presentado en el XVIII Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva 2023 por el trabajo titulado: *“Análisis del gapCO₂ y los índices dinámicos durante la resucitación con fluidos en un modelo de hemorragia aguda con tono vasomotor aumentado”* Octubre, 2023. Montevideo, URUGUAY.

Lista de abreviaciones

BL	Etapa basal	PHE	Fenilefrina
BL+PHE	Etapa basal con infusión de fenilefrina	PLR	Levantamiento pasivo de miembros inferiores
BW	Etapa hemorrágica	PO ₂	Presión parcial de O ₂
BW+PHE	Etapa hemorrágica con infusión de fenilefrina	POAP	Presión de oclusión de la arteria pulmonar
C	Complacencia arterial	PP	Presión de pulso
C _a O ₂	Contenido arterial de O ₂	P _{VC}	Presión venosa central
C _a CO ₂	Contenido arterial de CO ₂	P _{vm} O ₂	Presión Venosa mixta de O ₂
CCO ₂	Contenido de CO ₂	P _{vc} O ₂	Presión Venosa central de O ₂
CO ₂	Dióxido de Carbono	RV	Retorno venoso
C _{vc} O ₂	Contenido venoso central de O ₂	R _{RV}	Resistencia al retorno venoso
C _{vc} CO ₂	Contenido venoso central de CO ₂	R _{VS}	Resistencia vascular sistémica
DF	Desafío de fluidos	SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
DO ₂	Disponibilidad de O ₂	SO ₂	Saturación de oxígeno
Ea _{dyn}	Elastancia arterial dinámica	UA	Unidad Académica
EEOT	Test de oclusión al fin de espiración	V _{ALV}	Ventilación alveolar
F _{Ao}	Flujo Aórtico abdominal	VCap	Capnografía volumétrica
FC	Frecuencia cardíaca	VCO ₂	Volumen de CO ₂ espirado minuto
FIO ₂	Fracción inspirada de O ₂	Vd	Ventilación de espacio muerto
FR	Frecuencia respiratoria	VD	Ventrículo derecho
F _{VCI}	Flujo Vena Cava Inferior	Vd _{alv}	Espacio muerto alveolar
GapCO ₂	Gradiente de presión veno-arterial de CO ₂	Vd _{aw}	Espacio muerto de la vía aérea
GC	Gasto cardíaco	Vd _{Bohr}	Espacio muerto fisiológico estimado por fórmula de Bohr
Hb	Hemoglobina	Vd _{Eng}	Estimado por fórmula de Enghoff
HCO ₃₋	Bicarbonato	Vd _{phys}	Espacio muerto fisiológico
O ₂	Oxígeno	V _e	Volumen estresado
PaO ₂	Presión arterial de O ₂	VI	Ventrículo izquierdo
PAO ₂	Presión alveolar de oxígeno	VM	Ventilación minuto
PaCO ₂	Presión arterial de CO ₂	VMP	Ventilación mecánica a presión positiva
PACO ₂	Presión alveolar de CO ₂	VO ₂	Consumo de O ₂
PAD	Presión de Aurícula Derecha	VOL	Etapa de resucitación con geloplasma
PAM	Presión arterial media	VPP	Variación de presión de pulso
PAo	Presión Aórtica	V/Q	Ventilación/perfusión
PAS	Presión arterial sistólica	VS	Volumen sistólico
PCO ₂	Presión parcial de CO ₂	V _u	Volumen de reserva
PĒCO ₂	Presión exhalada mixta	VVS	Variación de volumen sistólico
PEEP	Presión positiva al final de la espiración	Vt	Volumen corriente
PetCO ₂	Presión de fin de espiración del CO ₂	Vt _{alv}	Volumen corriente alveolar

Resumen

La fluidoterapia se encuentra en la primera línea de tratamiento en el shock circulatorio. La capacidad de responder a dicha terapéutica depende de la ubicación en la curva de Frank-Starling donde se sitúe el paciente. Los índices dinámicos son la referencia para definir a los pacientes respondedores pero tiene limitantes en las unidades de cuidados intensivos. Por esto surge la necesidad de otras herramientas de monitoreo como la capnografía volumétrica. Según la Ley de Fick, los cambios en la eliminación del CO₂ se pueden explicar por modificaciones del gasto cardíaco.

Se evaluó la capacidad de la capnografía volumétrica de identificar cambios en la volemia, en un modelo de hemorragia aguda en conejos frente a la infusión de fenilefrina.

Se emplearon conejas ventiladas bajo anestesia general expuestas a una hemorragia moderada (15% de la volemia). El modelo incluyó cinco etapas: basal, basal+fenilefrina, hemorragia, hemorragia+fenilefrina y reposición con geloplasma. Se monitorizó la hemodinamia sistémica (presión Aórtica y Yugular, flujo Aórtico y de Vena Cava Inferior), los parámetros de cinética respiratoria del CO₂ (PetCO₂ y VCO₂), junto con la eficiencia del intercambio gaseoso a través del cociente PaO₂/FiO₂, y los espacios muerto fisiológico y alveolar.

Los índices de cinética de CO₂ fueron capaces de identificar los cambios en la volemia, lo cual fue limitado por la infusión de fenilefrina. Durante la hipovolemia, dicho fármaco produjo mayor eliminación de CO₂ lo que sugeriría que se deba a modificaciones en la vasculatura pulmonar dado que no hubo alteraciones en el transporte ni en el aporte pulmonar de CO₂ y tampoco en la ventilación alveolar en las distintas etapas. Los índices dinámicos no se correlacionaron con los parámetros de CO₂, probablemente por su diferente metodología, los pequeños cambios en los valores absolutos del CO₂ y por el comportamiento distinto durante las etapas hemodinámicas.

Palabras claves: Capnografía volumétrica, Monitoreo hemodinámico, Respuesta a fluidos.

Abstract

Fluid therapy is considered the first-line treatment for circulatory shock. The ability to respond to this therapy depends on the patient's position along the Frank-Starling curve. Dynamic indices are the reference for identifying fluid responders, but they have limitations in intensive care units. This creates the need for alternative monitoring tools, such as volumetric capnography. According to Fick's law, changes in CO₂ elimination can be explained by modifications in cardiac output when respiratory and metabolic variables remain unchanged.

We evaluated the ability of volumetric capnography to identify changes in volemia in a rabbit model of acute hemorrhage under phenylephrine infusion. Female rabbits were mechanically ventilated under general anesthesia and neuromuscular blockade, then subjected to moderate hemorrhage (15% of volemia). The experimental protocol included five stages: baseline, baseline + phenylephrine, hemorrhage, hemorrhage + phenylephrine, and fluid therapy with geloplasma. Systemic hemodynamics were monitored (Aortic and Jugular pressure, Aortic and Inferior Vena Cava flow), along with CO₂ respiratory kinetics (PetCO₂ and VCO₂), and gas exchange efficiency assessed by the PaO₂/FiO₂ ratio, physiological dead space, and alveolar dead space.

CO₂ kinetics indices were able to identify changes in volemia, although this ability was limited during phenylephrine infusion. During hypovolemia, the drug produced greater CO₂ elimination, which suggests an effect related to pulmonary vascular modifications, given that there were no changes

in pulmonary CO₂ transport, delivery, or alveolar ventilation across the different stages. Dynamic indices did not correlate with CO₂ parameters, likely due to methodological differences, the small changes in absolute CO₂ values, and the different behavior observed during the hemodynamic stages.

Keywords: Volumetric capnography, Hemodynamic monitoring, Fluid responsiveness

Tabla de contenido

TRIBUNAL DE LA TESIS.....	3
DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS	5
PUBLICACIONES, PRESENTACIONES EN CONGRESOS Y PREMIOS:	6
LISTA DE ABREVIACIONES.....	7
RESUMEN.....	8
TABLA DE CONTENIDO.....	10
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	12
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.....	14
PRINCIPALES RESULTADOS OBTENIDOS.....	15
ORIENTACIÓN SOBRE LA ORGANIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA.	15
CAPÍTULO II: FUNDAMENTOS TEÓRICOS	16
PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA FLUIDOTERAPIA	16
PREDICCIÓN DE RESPUESTA A FLUIDOS.....	19
LIMITACIONES DE LOS ÍNDICES DINÁMICOS	20
LA “RUTA” DEL CO ₂	22
ELIMINACIÓN DEL CO ₂	24
CO ₂ EN ESTADOS INESTABLES	26
RELEVANCIA DEL CO ₂ COMO PREDICTOR DE RESPUESTA A FLUIDOS.....	28
DIFERENCIA VENO-ARTERIAL DE CO ₂ (GAPCO ₂)	29
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
INSTRUMENTACIÓN ANIMAL.....	31
PROTOCOLO EXPERIMENTAL	33
RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	38
RESULTADOS HEMODINÁMICOS.....	38
RESULTADOS RESPIRATORIOS.....	43
RESULTADOS METABÓLICOS	50
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	51
ANÁLISIS HEMODINÁMICO	51
ANÁLISIS RESPIRATORIO.....	54
ANÁLISIS DE LA RUTA DEL CO ₂	55
LIMITACIONES	58
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES	59

CAPÍTULO VII: PERSPECTIVAS A FUTURO	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61
APÉNDICE.....	72

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Relevancia de la investigación

La fluidoterapia se encuentra en la primera línea de tratamiento de pacientes con falla circulatoria y su principal objetivo es evitar la hipoperfusión tisular mediante la conservación del gasto cardíaco efectivo. Tanto la restitución liberal de fluidos como la restrictiva han demostrado aumentar la morbilidad de los pacientes quirúrgicos y críticos. El balance positivo se asocia a mayor morbimortalidad en pacientes críticos y es el factor pronóstico de muerte más importante en dicha población (1). La resucitación inadecuada puede agravar la hipoperfusión tisular, empeorando la disfunción orgánica (2). Es por esto conveniente evaluar si hay respuesta a fluidos para decidir tanto el inicio del tratamiento en etapas tempranas de la resucitación como también determinar su finalización (3). Consideramos a un paciente como “respondedor” solo si es capaz de aumentar su volumen sistólico (VS) o gasto cardíaco (GC) luego de un desafío con volumen, método por el cual se incrementa el volumen circulante eficaz. Puede realizarse de forma extrínseca con aporte de fluidos o intrínseca mediante redistribución de la volemia (4). Dentro de los desafíos intrínsecos se destaca la elevación pasiva de miembros inferiores (*PLR*) (5,6) y el test de oclusión al fin de espiración (*EEOT*) realizado mediante la interrupción de la ventilación mecánica al fin de la espiración monitorizando el VS durante unos 15 segundos (7). La respuesta hemodinámica a fluidos se aprecia tan solo en un 50% de los pacientes críticos (8). El aumento de la precarga producirá incremento en el GC/VS solo si ambos ventrículos operan en el sector ascendente de la curva de Frank-Starling (dependencia de precarga bi-ventricular) (5).

Los índices estáticos como la presión de oclusión de la arteria pulmonar (PoAP) y presión venosa central (PVC) son los marcadores más utilizados de precarga ventricular izquierda y derecha respectivamente. Actualmente se sabe que dichos marcadores no resultan confiables en predecir la respuesta a fluidos, debido a que un mismo valor de PoAP o PVC podría expresar respuesta a la precarga o no dependiendo en qué sector de la curva de Frank Starling se encuentre el paciente (dependiente de la función sistólica)(4,9).

Los índices dinámicos, basados en interacciones entre el sistema cardiovascular y respiratorio, se han propuesto para predecir la respuesta a fluidos y promover un enfoque más racional en la terapia de reposición (10). El cambio cíclico en la volemia intratorácica, debido a la ventilación con presión positiva, es el principal determinante de las VVS y VPP durante la ventilación mecánica (11). La magnitud de los cambios respiratorios en el VS del ventrículo izquierdo o sus derivados (VPP) son indicadores de reserva de precarga (12–14). Sin embargo, dichos parámetros tienen limitaciones que reducen la precisión y aplicabilidad clínica de los mismos (6). Dentro de las cuales destacamos las arritmias, bajo volumen corriente, hipertensión intraabdominal, elevada presión positiva al final de la espiración y el uso de vasopresores (14,15).

En un modelo animal de hemorragia en conejos, Bouchacourt y col. observaron que un aumento del tono vasomotor (mediante la infusión de fenilefrina) enmascara el aumento de los índices dinámicos de la precarga durante la hemorragia. Este resultado podría sugerir la limitación de los índices dinámicos en predecir la respuesta a precarga en la práctica clínica durante hipovolemia y terapia vasopresora (16). En un modelo experimental de hipertensión pulmonar aguda el mismo grupo demostró la pérdida de capacidad predictiva de los índices dinámicos (17).

La monitorización no invasiva del CO₂ espirado fue introducida en la práctica clínica por Smalhout y Kalenda alrededor de 40 años atrás (18). La PetCO₂ medida es definida como la presión parcial de CO₂ al final de la espiración y es el principal parámetro obtenido en capnografía temporal. Bajo condiciones normales, el CO₂ alveolar refleja el contenido venoso mixto (PvCO₂), y con adecuada relación ventilación perfusión se equilibra con el valor arterial (PaCO₂). La capnografía volumétrica permite combinar la monitorización tanto del CO₂ como del volumen espirado, permitiendo una monitorización exhaustiva en pacientes sometidos a ventilación mecánica, cirugía, reanimación cardiopulmonar (19,20). Debido a su reciente desarrollo los parámetros obtenidos son difíciles de interpretar, explicando su relativamente escasa utilización clínica.

Durante ventilación y tasa metabólica constantes, en ausencia de patología pulmonar, los cambios en el CO₂ espirado reflejan cambios en el flujo sanguíneo pulmonar (21). El CO₂ espirado se puede expresar como PetCO₂ o como volumen espirado por minuto (VCO₂). La capnografía volumétrica también provee información del espacio muerto pulmonar y el metabolismo (21,22). En tres ensayos clínicos, un punto de corte de 5% para la variación de la PetCO₂ demostró ser confiable para indicar cambios del 15% en el GC seguido de una maniobra de PLR (23–25). En esos estudios, el 5% de variación corresponde a cambios absolutos de 2 mmHg. Estos pacientes se catalogaron como respondedores a fluidos (26,27). Toupin y cols. proponen combinar la $\Delta\text{PetCO}_2 \geq 2$ mmHg con variaciones de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 10 mmHg para mejorar la predicción de respuesta a fluidos (28). Sin embargo, por tratarse de un parámetro con valores absolutos pequeños (2 mmHg) dificulta diferenciar las variaciones pequeñas de las oscilaciones aleatorias, 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 (28,29). 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 (28). Se ha obtenido correlación entre las medidas de GC por termodilución y la capnografía volumétrica tanto en experimentación animal (30,31) como en seres humanos (32,33). Pocos estudios investigaron la utilización del PetCO₂ y VCO₂ durante reducciones moderadas del GC a pesar de ser de interés tanto en el ambiente intraoperatorio como en cuidados intensivos. En algunos estudios la utilización de VCO₂ y PetCO₂ fueron superiores a VPP y VVS en la presencia de arritmia (28,34) y volúmenes pulmonares < 8 mL/kg (34). Esto es explicado porque dichos índices solamente han sido validados para predecir respuesta a fluidos en pacientes sin arritmias y con volúmenes corrientes ≥ 8 mL/kg (4,35). De todos modos, con la ventilación protectora convirtiéndose en la norma es conveniente destacar que estas restricciones no parecen aplicar al PetCO₂ o VCO₂ (36).

Se plantea como hipótesis que el CO₂ espirado registrado mediante la capnografía volumétrica mantiene su capacidad de reflejar variaciones en la volemia durante el aumento del tono vasomotor en un modelo experimental de hemorragia aguda.

Objetivos

Los objetivos planteados para este trabajo experimental fueron los siguientes:

1- Objetivo General

Evaluar la capacidad de los parámetros derivados del CO₂ espirado de evidenciar los cambios en los estados de la volemia, durante el aumento del tono vasomotor, en un modelo de hemorragia aguda en conejos.

2- Objetivos Específicos

A) Analizar la capacidad de la PetCO₂ y del VCO₂ de valorar cambios en la volemia.

B) Correlacionar los parámetros del CO₂ espirado con los índices dinámicos ya establecidos.

C) Evaluar los efectos del aumento del tono vasomotor sobre los parámetros de CO₂ espirado.

Metodología

Este proyecto se desarrolló en la Unidad Académica de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. El protocolo experimental fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal – CHEA- (N° 070153-000638-20).

En primer lugar, este trabajo continua con la línea experimental del equipo de investigación en el área Cardiovascular de la U.A. de Fisiopatología. Por lo antedicho, utilizamos conejos como sujeto de estudio y el protocolo experimental fue similar buscando confirmar la reproducibilidad de los resultados obtenidos anteriormente. Estudiamos la capacidad de los índices dinámicos y de los parámetros derivados del CO₂ de detectar las oscilaciones en la volemia, en un modelo de hemorragia aguda moderada.

En segundo, la instrumentación implicó la realización de procedimientos invasivos como la colocación de accesos vasculares venosos y arteriales, la asistencia respiratoria mecánica a través de una traqueostomía, para los cuales el animal se encontró bajo anestesia intravenosa total en infusión continua y recibió bolos de bloqueantes neuromusculares de manera reglada. Se abordaron los grandes vasos abdominales mediante lumbotomía izquierda, se colocaron los sensores de flujo en la Aorta abdominal y la Cava Inferior del tamaño indicado en cada caso.

En tercero, para la monitorización respiratoria se conectó un capnógrafo volumétrico en línea a la tubuladura de la sonda traqueal asociado a un flujímetro, dicho equipo desarrollado en nuestro laboratorio de experimentación se denomina ‘SAMAY S-24’. Permite la monitorización on-line desde varios dispositivos a la vez. En el mismo se describen las principales variables de la mecánica ventilatoria y los parámetros derivados del CO₂ espirado junto con sus respectivos gráficos. La oximetría de pulso fue registrada en el equipo Masimo Radical7-Rainbo. Las variables hemodinámicas se monitorizaron en el software LabChart Power-Lab, donde se registraba en vivo el trazado obtenido de los registros de presión y de flujo tanto arteriales como venosos.

Por último, el protocolo experimental fue único y aplicado en todos los conejos por igual. El mismo consta de cinco etapas, cada una de las cuales representa una intervención hemodinámica. La primera etapa o “Basal” (BL) luego de instrumentar al animal se obtuvo un registro gasométrico para adecuar los parámetros ventilatorios en contexto de normocapnia, sin ser modificados posteriormente. Luego del primer set de registro se inició la infusión de fenilefrina (PHE, alfa-1 agonista) y se obtuvo otro set de medidas. A los 20’ de finalizada la infusión y según la respuesta hemodinámica

determinamos la finalización del efecto farmacológico y dimos paso a la tercera etapa. Se extrajo sangre gradualmente durante 10' con un objetivo de un 15% de la volemia (BW). A continuación, se realizó nuevamente infusión de PHE bajo las mismas consideraciones antes descritas (BW-PHE). Por último al finalizar el efecto vasopresor, se comenzó la infusión de geloplasma, un fluido coloide, para restaurar el volumen circulante efectivo (VOL). En cada una de las etapas se registraron las variables tanto hemodinámicas como respiratorias y se realizó un par gasométrico. El análisis de datos se realizó de manera off-line. Una vez completado el protocolo se profundizó el plano anestésico y se infundió KCl I/V corroborando posteriormente el paro cardiorrespiratorio.

Las variables continuas se expresaron como la media \pm DS o mediana (intervalo intercuartílico) según el test de Normalidad (Test de Shapiro-Wilk). Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas con el test de Bonferroni (Post-hoc) o su equivalente no paramétrico (Test de Kruskal Wallis) para analizar las diferencias entre los diferentes estados experimentales (37). Se realizaron correlaciones de Pearson entre los índices dinámicos y los parámetros derivados del CO₂ espirado. El análisis de los datos se realizó mediante el uso del Origin Lab para Windows. Asumimos como significativa una $p < 0.05$.

Principales resultados obtenidos

Los índices dinámicos fueron afectados por la hemorragia y la fenilefrina que enmascaro la hipovolemia. Este resultado concuerda con antecedentes de la línea de trabajo en la Unidad Académica de Fisiopatología.

Los índices respiratorios de cinética de CO₂ lograron identificar los cambios en la volemia, la infusión de PHE limita esta capacidad. Dicho fármaco favoreció la eliminación del CO₂ en ambos estados de volemia. No hubo correlación entre los índices dinámicos y la eliminación de CO₂ medida por VCap.

Orientación sobre la organización de la estructura.

La tesis se desarrolla en siete capítulos, los cuales se titulan:

- I. Introducción
- II. Fundamentos Teóricos
- III. Materiales y métodos
- IV. Resultados
- V. Discusión
- VI. Conclusiones
- VII. Perspectivas a futuro

CAPÍTULO II: FUNDAMENTOS TEÓRICOS

A lo largo de este capítulo analizaremos las herramientas de monitoreo hemodinámico que permiten la correcta utilización de la fluidoterapia en la práctica clínica para reducir o evitar la iatrogenia. Los índices dinámicos se plantean como el estándar de oro para definir el beneficio en el aporte de fluidos. Sin embargo, de acuerdo con los antecedentes del grupo de trabajo presentan debilidades. Es por esto que enfocaremos nuestro análisis en la capnografía volumétrica, una novel herramienta, no invasiva, que brinda información valiosa respecto a la interacción de los aparatos cardiovascular y respiratorio.

Principios básicos de la fluidoterapia

La fluidoterapia es capital en la resucitación hemodinámica y su objetivo principal es corregir la hipoperfusión tisular. La lógica detrás de su uso, avalada por múltiples trabajos clínicos y experimentales, es lograr una mayor DO_2 para suplir las demandas metabólicas. Esto es posible debido a que el incremento en el volumen circulante efectivo determina mayor retorno venoso (precarga), incrementando el volumen sistólico y en definitiva el gasto cardíaco. A mayor flujo sanguíneo, mayor entrega de oxígeno a nivel periférico (10,38).

La administración de fluidos es posible en todos los escenarios de atención a pacientes críticos, suele ser precoz desde el ambiente pre-hospitalario y continúa durante la emergencia, sala quirúrgica, finalizando en cuidados intensivos. El fácil acceso a los mismos y la percepción de inocuidad por parte del personal de salud es un arma de doble filo, puesto que facilita la iatrogenia. Los fluidos son fármacos y como tales deben considerarse sus indicaciones, dosis terapéutica, efectos adversos y contraindicaciones. Su prescripción debe ser cuidadosa, teniendo que sopesar el riesgo de un aporte insuficiente respecto al excesivo ya que ambos se vinculan con mayor morbi-mortalidad, describiendo una curva dosis dependiente en forma de “U” (Figura 1) (2,39).

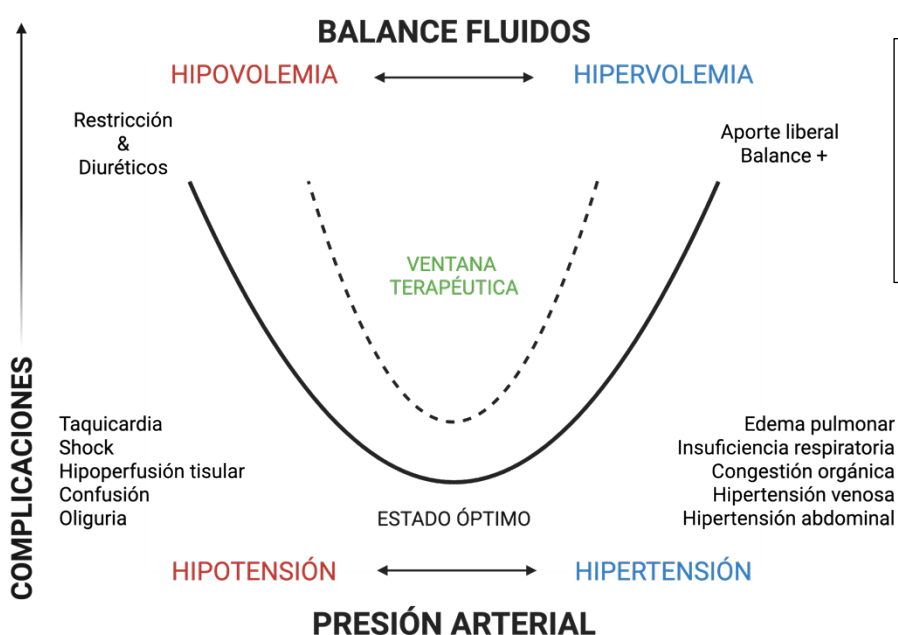


Figura 1: Representación de la línea de riesgo y ventana terapéutica en situaciones normales (línea continua) y en presencia de cardiopatía o insuficiencia renal (línea punteada).

El balance hídrico positivo prolonga los días de ventilación mecánica y particularmente empeora el pronóstico en pacientes con injuria renal aguda, sepsis, distrés respiratorio agudo y frente a la hipertensión abdominal (1,6). Además, el rango terapéutico es estrecho y tiene gran variabilidad interindividual siendo la respuesta al tratamiento inconstante (3,39). Este fenómeno se explica por la curva de Frank-Starling, donde se relaciona la precarga con el gasto cardíaco (Figura 2). La morfología de la curva depende de la reserva fisiológica y junto con las condiciones de carga determinan en que etapa de la misma se encuentra el paciente. De la asociación de ambos factores se define si existirá respuesta a la terapéutica. Por lo antedicho es conveniente evaluar si existirá respuesta a fluidos y así decidir si iniciar, continuar o finalizar la terapia dependiendo de la etapa evolutiva (3,40).

Guyton argumentó que el GC depende de la interacción entre la función cardíaca y el retorno venoso. Este último es determinado por el gradiente entre la presión media sistémica de llenado (P_{MSL}) y la presión de la aurícula derecha (P_{AD}), y también por las resistencias venosas (R_{RV}). Podemos incrementar la P_{MSL} a través de la fluidoterapia o mediante venoconstrictores que disminuyan la capacitancia vascular, reclutando volumen estresado (V_e) (41,42).

La respuesta a fluidos indica que ambos ventrículos se encuentran operando en el sector ascendente de la curva de Frank-Starling, mientras que los ‘no respondedores’ lo hacen en el sector plano (5). Se cataloga como ‘respondedor’ al paciente que incrementa su GC frente a un desafío con fluidos (DF). Durante los últimos años los ensayos clínicos han utilizado distintos puntos de corte para caracterizar dicha condición, variando el volumen y tiempo de administración y también el porcentaje de incremento en el GC. Surge así el consenso de expertos ‘CODEFIRE’ en el cual se plantea un volumen de 4 mL/kg, una velocidad de infusión entre 10-15 minutos, sin lograr un acuerdo en cuanto al incremento del GC. Planteando 10% si se realiza un DF 4 mL/kg o 250 mL y 15% de utilizarse 500 mL (43). Por el contrario, quienes no cumplen con dicha respuesta se ubican en el sector plano donde los incrementos en la precarga no logran aumentos concomitantes del volumen sistólico (ni del GC). La fluidoterapia en estos casos es fútil y potencialmente lesiva por causar hemodilución, incrementar el agua pulmonar extravascular (Figura 2) y producir edema tisular periférico con congestión sistémica (3,15,40). En dichos pacientes podría resultar beneficioso priorizar la terapia inotrópica o vasopresora (40).

El DV puede realizarse mediante aporte de fluidos, como mencionamos, o mediante redistribución de la volemia. Las dos principales maneras son mediante PLR (5,6) y EEOT (7) realizado mediante la interrupción de la ventilación mecánica al fin de espiración monitorizando el VS durante unos 15 segundos. Clásicamente se plantea que si no se realizan pruebas para valorar la respuesta a fluidos se estima que un 50% de los pacientes únicamente responderían a la terapia, lo que algunos autores describen como “lanzar una moneda” (8,43). En un estudio internacional, multicéntrico, realizado por Hernández y cols. se evaluó la respuesta a fluidos en las primeras horas de atención a pacientes sépticos en unidades de cuidados intensivos luego de la estadía en puerta de emergencia. Previo al inicio de la fluidoterapia un ~30% fueron catalogados como ‘no respondedores’, al cabo de 2h el ~72% y a las 8h prácticamente la totalidad de los pacientes (44). Los resultados descritos ratifican que la respuesta a fluidos es un proceso dinámico y por lo tanto demanda evaluación periódica. En el subanálisis del trabajo descrito los autores concluyen que guiar la fluidoterapia en base a la condición de respuesta fue un abordaje seguro y minimizó la infusión en pacientes no respondedores, con un menor balance acumulado de fluidos en dicho grupo y sin diferencias en mortalidad (45).

La respuesta a fluidos es un estado fisiológico y no implica necesidad de tratamiento per se, para plantear su inicio deben existir elementos de hipoperfusión. Para optimizar la fluidoterapia se deben adoptar herramientas de monitoreo hemodinámico, incluyendo parámetros predictores de respuesta a fluidos y objetivos de resucitación (46). Kattan y cols. plantean el concepto de ‘tolerancia a fluidos’ refiriéndose al grado de tolerancia que el paciente pueda tener a la fluidoterapia sin devenir en lesión orgánica múltiple, considerando al sector venoso como fundamental para la valoración hemodinámica durante la resucitación (47).

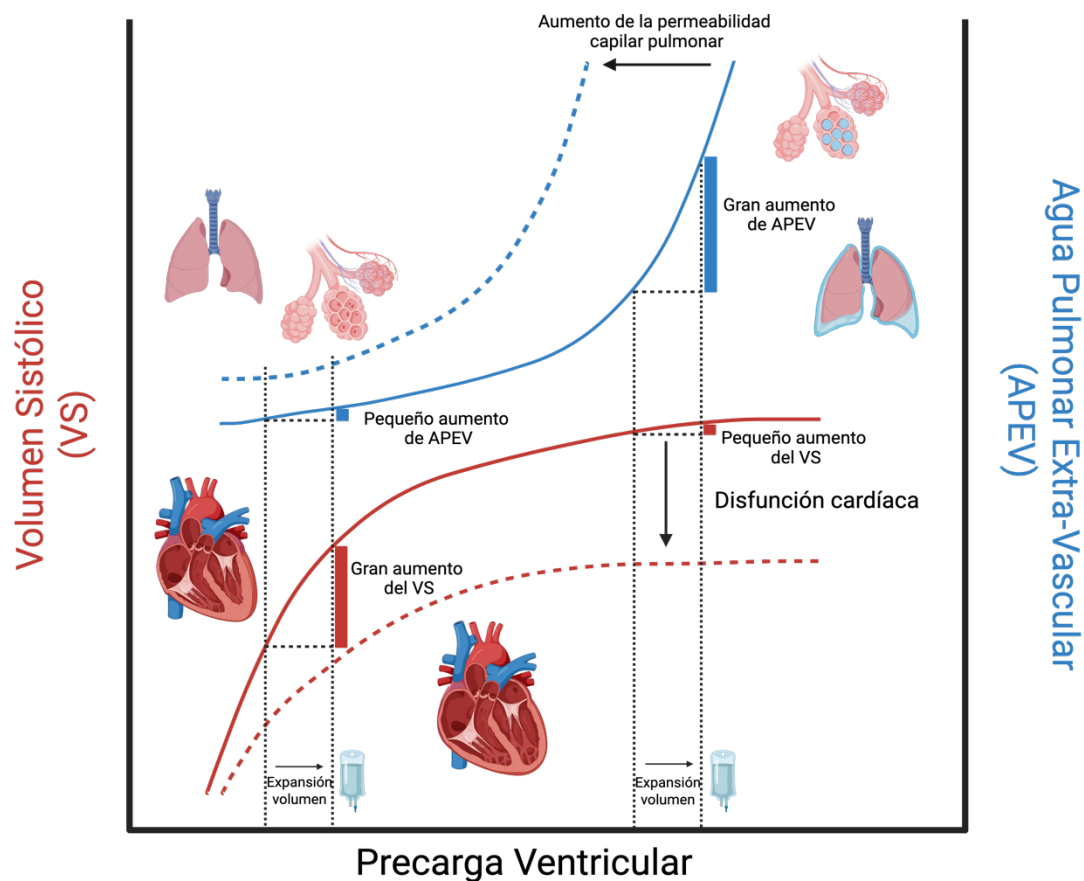


Figura 2. Curva de Frank-Starling (roja) y de Marik-Phillips (azul) demostrando los efectos del aumento de la precarga en el volumen sistólico y en el agua pulmonar en pacientes respondedores (línea continua) y no respondedores (línea punteada).

A continuación, analizaremos la predicción de respuesta a fluidos mencionando brevemente a los índices estáticos, destacaremos los principales índices dinámicos de los cuales señalaremos las limitaciones y nos focalizaremos en la cinética del CO₂ como parámetro de respuesta a fluidos.

Predicción de respuesta a fluidos

Los hallazgos clínicos del examen físico no permiten distinguir entre respondedores y no respondedores, sobre todo en pacientes críticos. La evaluación clínica para la predicción de fluidos requiere de la integración de herramientas de monitoreo para tomar la decisión de infundir fluidos con el menor riesgo posible. La observación mediante ultrasonografía a pie de cama, variables hemodinámicas invasivas y ecocardiografía para estimar el gasto cardíaco son algunas de ellas (48).

Inicialmente se describieron los indicadores de precarga ventricular para valorar la respuesta a fluidos, basándose en el supuesto “cuanto menor precarga inicial, mayor probabilidad de respuesta” (49). Los principales parámetros estáticos son la P_{AD} , la presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), el volumen diastólico final del ventrículo derecho (VDFVD) y el área diastólica final del ventrículo izquierdo (ADFVI). Sin embargo, los estudios clínicos y metaanálisis desterraron la idea de utilizarlos para la predicción de respuesta a fluidos (40,48,50–52). El fracaso en su capacidad predictora tiene dos razones. La metodológica es que no son parámetros precisos para valorar la precarga ventricular. La fisiológica es que no existe una única curva sino múltiples que describen la relación entre el VS y la precarga ventricular del paciente, dependiendo del inotropismo (49,51). Un paciente puede ser no respondedor a un desafío con fluidos por alta complacencia venosa, baja complacencia ventricular o disfunción ventricular, no es un fenómeno únicamente dependiente de precarga (8). No obstante, dada la implicancia fisiológica que tiene la P_{AD} en la interacción entre las funciones de bomba y retorno, provee información valiosa respecto a los efectos que la fluidoterapia e inotrópicos generan en el organismo y debería considerarse una herramienta más en el monitoreo hemodinámico (51,53).

Las debilidades de los parámetros estáticos ocasionaron el surgimiento de los índices dinámicos, basados en interacciones entre el sistema cardiovascular y respiratorio, se han propuesto para predecir la respuesta a fluidos y promover un enfoque más racional en la terapia de reposición (10). Los cambios cíclicos en la volemia intratorácica, durante la ventilación mecánica a presión positiva (VMP+) es el principal determinante de la VVS y VPP. Durante la VMP+ la insuflación pulmonar disminuye el flujo en la Vena Cava Inferior (FVCI) vinculado al incremento en la PVC y a la compresión venosa durante el incremento en la presión pleural. Concomitantemente, se incrementa la poscarga del VD secundario al incremento en la presión transpulmonar, la cual se opone a la eyección del VD disminuyendo el VS. Cuando se transmite al sector izquierdo se induce la caída de la precarga VI con descenso del VS del VI unos ciclos más tarde. La insuflación produce otros efectos hemodinámicos como exprimir la sangre del sector venoso pulmonar hacia la aurícula izquierda y disminuir la poscarga del VI por la reducción en la presión cardíaca transmural. (54) La modificación cíclica del VSVI durante la VMP+ implica que ambos se encuentran en el sector precarga dependiente de la curva de F-S (11,40).

La VVS se describe gracias a los avances tecnológicos de la época y posteriormente la VPP, bajo el precepto que la PP es directamente proporcional al VS e inversamente proporcional a la rigidez arterial. Asumiendo que la complacencia vascular no se modifica con los ciclos respiratorios, los cambios en la PP manifestarían modificaciones en el VS bajo VMP+ (49,55). Los estudios plantean un punto de corte 13% para definir la condición de respondedor a fluidos y cifras < 9 % para no respondedores con elevado grado de certeza. Se describe una zona gris entre 9-13% donde la sensibilidad y especificidad son menores y la precisión diagnóstica no es suficiente. La monitorización continúa de dichas variables es posible gracias a los avances tecnológicos (56). En los últimos años se

describen nuevos índices dinámicos como la integral de la velocidad tiempo (VTI) en el tracto de salida del VI (TSVI) mediante la ecocardiografía, el flujo aórtico medido por Doppler transesofágico y la amplitud de la onda pletismográfica (6). Todos estos índices se basan en el análisis de las perturbaciones del VS producidos por la VMP+.

Con el cometido de identificar a los pacientes respondedores previo al comienzo de la administración de fluidos, se propusieron maniobras basadas en la redistribución de la volemia con alternativa a los índices dependientes de la variabilidad respiratoria son el EEOT y el PLR. El EEOT consiste en detener el ciclo ventilatorio en espiración durante unos 15 segundos aproximadamente. Al abolir el incremento de la presión intratorácica durante la inspiración, la EEO facilita el retorno venoso. Si el paciente presenta precarga dependencia, la maniobra debería resultar en el incremento en el VS (7). El PLR consiste en el levantamiento pasivo de los miembros inferiores a 45°, generando pasaje de volumen desde las piernas y el sector esplácnico hacia el compartimiento intratorácico de manera transitoria y reversible. La maniobra representa una carga intrínseca de volumen (~300 mL) con incremento en el retorno venoso por una mayor presión media sistémica de llenado (Pmsl), y predice la respuesta a fluidos con confiabilidad (5,9). Ambas maniobras requieren de monitoreo hemodinámico en tiempo real para valorar los cambios que se producen en un breve período de tiempo. Se ha descrito la valoración mediante Doppler transesofágico, VTI mediante ecocardiografía y el PICCO system® (termo-dilución) (7).

Limitaciones de los índices dinámicos

Los índices dinámicos tanto VPP como VVS presentan limitaciones demostradas, detallaremos las principales. La ventilación espontánea (intubados o no) produce modificaciones irregulares en la presión intratorácica tanto en frecuencia como en amplitud por lo cual las variaciones no pueden adjudicarse a precarga dependencia. Durante las arritmias cardíacas las variaciones se deben mayoritariamente a la irregularidad en la diástole (5,15,40,57). La hipertensión abdominal produce que las variaciones respiratorias del VS no sean exclusivamente vinculadas a la volemia por su efecto sobre la presión pleural por lo que los puntos de corte se desplazan a cifras superiores. Afecta también los índices dependientes de la vena cava inferior (58).

La ventilación mecánica con bajo VT no produce suficientes cambios en la presión intratorácica. El 'tidal volume challenge' consiste en elevar transitoriamente el VT de 6 a 8 mL/kg sorteando así dicha limitante de la VPP (59). Frente a una relación frecuencia cardíaca/respiratoria < 3,6 (FC/FR), la baja cantidad de ciclos cardíacos sería insuficiente para producir las modificaciones del VS (50,60). El descenso de la complacencia tanto pulmonar como torácica genera menor transmisión de los cambios de presión alveolar a las estructuras vasculares intratorácicas (61). Las cirugías a tórax abierto minimizan o neutralizan las variaciones cíclicas sobre la presión intratorácica (62). Estos últimos se vinculan con falsos negativos.

En cuidados críticos son frecuentes las condiciones en donde la confiabilidad de estos índices disminuye. Esto se explica por la incidencia elevada de arritmias cardíacas y por cambios en las pautas terapéuticas donde se prioriza un menor plano de sedación, la VMP+ protectora con bajos volúmenes corrientes (6 mL/kg de peso ideal) inicialmente vinculado a menor mortalidad en pacientes con distrés respiratorio agudo, pero posteriormente extendido como norma para pacientes críticos en general (63,64). Los estudios demuestran porcentajes variables de pacientes electivos en áreas críticas en quienes podría aplicarse estos índices sin sus respectivas limitantes. Existe una gran diferencia entre

el escenario intraoperatorio donde las condiciones suelen cumplirse y las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde el porcentaje es extremadamente bajo (6,15,49,65–67). Varios trabajos describen escasa utilización de los ID a la hora de realizar expansión con fluidos y en la mayoría de las ocasiones en que se utilizan, sobre todo la VPP, presentan alguna limitante aumentando la posibilidad de efectos adversos (65,66).

El porcentaje de pacientes electivos para un correcto análisis de los índices dinámicos se reduce si consideramos al aumento del tono vasomotor donde se modifica la relación entre VS y PP. Monge y cols. en un estudio experimental donde se estudiaron las modificaciones de la carga arterial con infusión de PHE en conejos demostraron que se produjo un incremento desproporcionado de la PP respecto al VS (68). Esto fue explicado por el efecto sobre la complacencia arterial y el índice de aumento en la onda de pulso, resultando en una correlación más débil entre PP y VS (69). Nourira y cols. demostraron que la noradrenalina aumenta significativamente el GC y el VS durante la hipovolemia severa con una concomitante disminución de la VPP, relacionando los resultados con reclutamiento de volumen no estresado (70,71). Renner y cols. observan el mismo efecto de la noradrenalina sobre la VPP, pero cuestionan se trate únicamente de un efecto sobre el volumen intravascular dado que no se presentaron modificaciones en el VS ni en VDF (72). Bouchacourt y cols. demostraron las limitaciones tanto de la VPP y VVS durante la infusión de fenilefrina en un modelo de hemorragia aguda en conejos adjudicando los hallazgos a el efecto sobre el tono vasomotor y no al reclutamiento de volumen de reserva por un FVCI disminuido durante la etapa BW+PHE, enmascarando la hipovolemia (16).

Otra limitante es la hipertensión pulmonar aguda, donde el mismo grupo demostró la incapacidad de los índices dinámicos de predecir la respuesta a fluidos durante un modelo de embolia pulmonar normotensiva y hemorragia aguda posterior. Los autores concluyen que la disfunción VD asociada a compromiso del VI limita la capacidad de respuesta a fluidos (17). Se resumen las limitantes de ambos índices clásicos en la Figura 3.

El EEOT demostró ser útil durante arritmias cardíacas y frente a bajos volúmenes corriente pero no puede utilizarse en pacientes que activen el gatillo ventilatorio y requiere de monitoreo hemodinámico en tiempo real para evaluar la respuesta, dado el breve tiempo de la maniobra (7,46). Además, mantiene su capacidad predictora frente a situaciones que cursan con complacencia pulmonar disminuida como el SDRA (61) y frente a la infusión de vasopresores (54) ambas situaciones frecuentes en unidades de cuidados intensivos.

La PLR demostró su utilidad en pacientes con arritmias cardíacas y durante ventilación espontánea. Presenta robusta evidencia para su utilización con buena sensibilidad y especificidad al igual que valores predictivos positivos y negativos. Una consideración importante es que no pueden evaluarse sus efectos mediante la PA ni la PP. Por lo tanto, demanda la medición del GC en tiempo real siendo avalado el uso de la ecocardiografía transtorácica o el Doppler transesofágico. Posee algunas limitaciones como pacientes con hipertensión intracraneana e hipertensión abdominal (46).

Por lo antedicho, en los últimos años ha surgido la necesidad de buscar otras alternativas para predecir la respuesta a fluidos en pacientes críticos. Múltiples estudios clínicos y experimentales han avalado la utilización de la capnografía temporal, basándose en la Ley de Fick, para explicar a través de la cinética del CO₂ espirado modificaciones del GC (22,24,73).

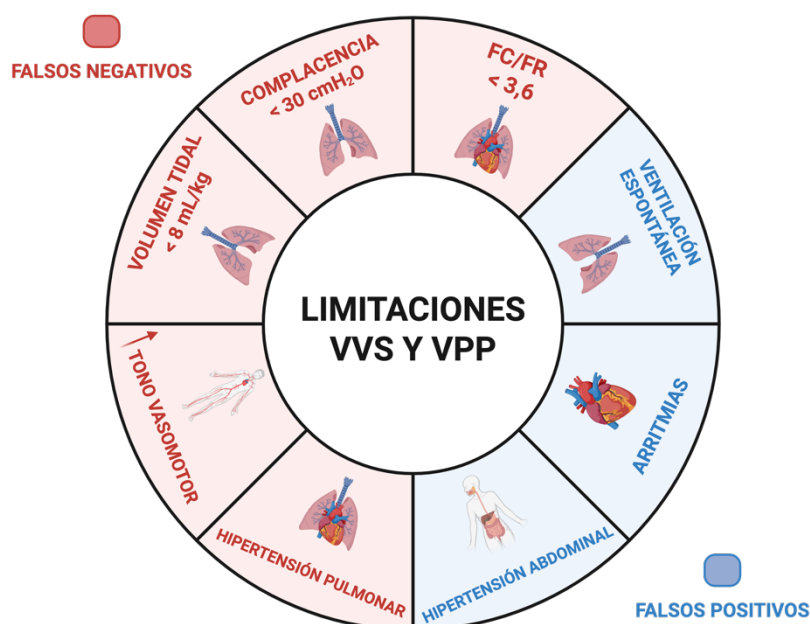


Figura 3. Principales limitantes de los índices dinámicos clásicos, variaciones de volumen sistólico y presión de pulso (VVS y VPP).

Continuaremos en el capítulo enfocando nuestra atención en el CO₂. Se describirán los conceptos metabólicos fundamentales, profundizando en el análisis de la cinética de eliminación a través de la capnografía volumétrica, una de las herramientas más completas para el monitoreo metabólico y cardiorrespiratorio. Asimismo, estudiaremos a los parámetros derivados del CO₂ en su capacidad predictora de respuesta a fluidos.

La “ruta” del CO₂

La aplicación de la capnografía está ligada al metabolismo celular y al acoplamiento cardiorrespiratorio. El CO₂ es el principal catabolito del metabolismo aeróbico, junto con el agua, el cual implica consumo de O₂ y glucosa para sostener las funciones vitales. Sus niveles plasmáticos dependen del equilibrio entre su producción mitocondrial y la eliminación pulmonar (74). Una vez en la red microcirculatoria pulmonar, la anhidrasa carbónica ligada a la hemoglobina cataliza su liberación, difunde a los alvéolos perfundidos, ingresa al gas alveolar y finalmente se elimina por la ventilación de dichas unidades hacia la atmósfera. La sangre que abandona los alvéolos tiene una presión parcial similar a la alveolar por lo que la PaCO₂ es usualmente cercana a la PACO₂ ideal (74–77).

La cinética del CO₂ espirado ha cobrado relevancia en los últimos años como una herramienta mínimamente invasiva de monitoreo hemodinámico en pacientes sedados bajo ARM. Esto se basa en la Ley de Fick, si consideramos al metabolismo celular y a la ventilación alveolar constante durante un período de tiempo, las modificaciones del CO₂ espirado dependerán de las oscilaciones en el GC (36,78–80). El GC debe ser suficiente para transportarlo a la vasculatura pulmonar donde es excretado, de lo contrario se acumula. Según Fick la tasa de eliminación pulmonar de CO₂ debe ser igual a la

diferencia entre el contenido venoso mixto que ingresa a la circulación pulmonar y el contenido arterial que la abandona (75,78). Los métodos utilizados para calcular el GC se basan en la ley de conservación de masas (Ley de Fick), que aplicada al CO₂ se expresa de la siguiente manera:

$$GC = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$$

donde GC es el gasto cardíaco que al medirse a través del CO₂ espirado se refiere como el flujo sanguíneo pulmonar efectivo (GC_{FSPE}), VCO₂ como la producción de CO₂ minuto y CvCO₂ y CaCO₂ los contenidos venoso mixto y arterial respectivamente. GC_{FSPE} representa la porción no shunteada del GC que en condiciones fisiológicas se aproxima a la totalidad. La obtención de sangre venosa mixta presenta una limitación en la práctica clínica habitual debido a que requiere de un catéter de la arteria pulmonar (81). En la práctica clínica habitual en cuidados críticos se emplea el análisis gasométrico de sangre venosa central y arterial, de las cuales interesa obtener los valores de PCO₂. Si se presenta una diferencia o “gap” de CO₂ veno-arterial > 6 mmHg se plantea el flujo sanguíneo es insuficiente para su correcta eliminación (82).

El CO₂ es transportado en la sangre de tres maneras: como HCO₃⁻, unido a proteínas plasmáticas (hemoglobina) y disuelto en plasma. El CO₂ posee moderada solubilidad en el agua y su contenido (CCO₂) depende del pH, la temperatura y la saturación del O₂ por la hemoglobina (SO₂). De acuerdo con la Ley de Henry puede describirse:

$$PCO_2 \times \text{coeficiente de solubilidad} = CCO_2$$

El transporte como HCO₃⁻ es el de mayor relevancia y se produce por la ionización del ácido carbónico que por presentar un pKa de 6,1 en situaciones fisiológicas se encuentra disociado en cerca del 96%.



Prácticamente la totalidad del transporte asociado a proteínas se debe a la hemoglobina. La proporción elevada de grupos imidazol en la histidina confiere una gran capacidad buffer facilitando la acción de la anhidrasa carbónica. La afinidad en conformación reducida es hasta 3,5 veces mayor que la oxigenada explicando el efecto Haldane. Este describe una diferencia entre el contenido de CO₂ en la sangre oxigenada y desoxigenada para una presión parcial de CO₂ constante. A nivel periférico esto tiene relevancia fisiológica porque la hemoglobina libera las moléculas de O₂ y favorece un mayor transporte de CO₂ hacia la vasculatura pulmonar. La carga de CO₂ en sangre venosa se distribuye aproximadamente 70% HCO₃⁻, 20% carbamino y 10% disuelto respecto a la arterial donde 90% HCO₃⁻, 5% carbamino y 5% disuelto. (74,83,84).

La curva de disociación del CO₂ y la hemoglobina a diferencia del O₂ no presenta un comportamiento cooperativo. El CO₂ disuelto y el bicarbonato (HCO₃⁻) varían con la PCO₂, pero poco con el estado de oxigenación de la hemoglobina (Hb). Por otro lado, el transporte Carbamino está fuertemente influenciado por el estado de oxigenación de la Hb (Figura 4).

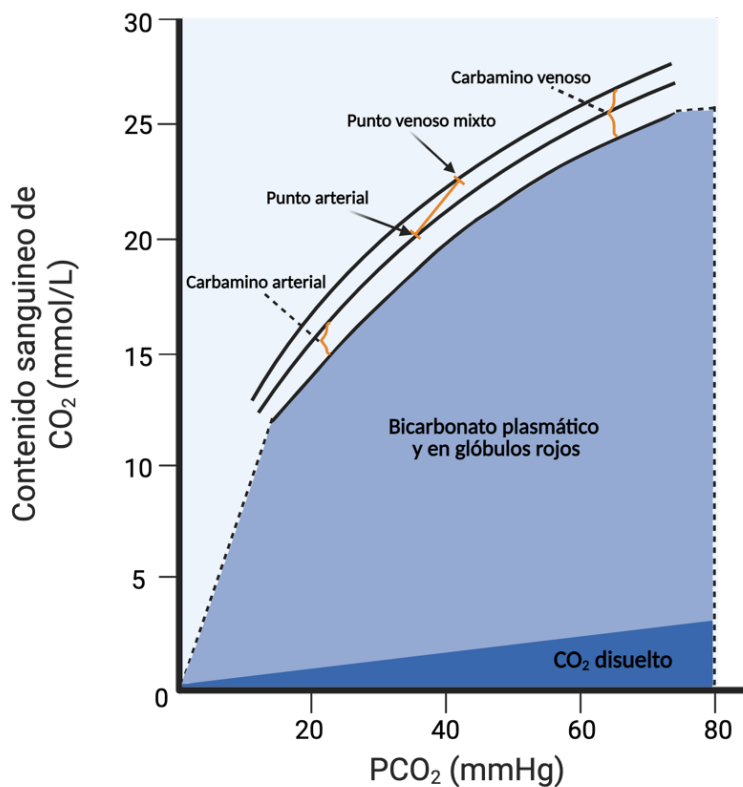


Figura 4. Componentes de la curva de disociación del CO₂ para sangre total.

Eliminación del CO₂

Constantemente se agrega CO₂ al gas alveolar (PACO₂) desde la sangre proveniente de la arteria pulmonar y se elimina por la ventilación alveolar (VA). Si consideramos despreciable la presión inspiratoria se describe:

$$PACO_2 = VCO_2 / VA$$

En condiciones fisiológicas el CO₂ al fin de espiración (PetCO₂) consiste casi en su totalidad del gas alveolar. Sin embargo, de presentarse un número significativo de alvéolos con mala perfusión cada uno aporta una menor cantidad de CO₂ al aire espirado. En ese entonces, el CO₂ al fin de espiración será menor al alveolar. Dado que la PCO₂ arterial (PaCO₂) se aproxima a la de los alvéolos bien perfundidos, se puede comparar entonces la presión arterial con la de fin de espiración para demostrar la existencia de espacio muerto significativo.

Gradiente arterio-alveolar: En condiciones fisiológicas puede existir un incremento en la diferencia arterial respecto a la alveolar media de CO₂ por efecto de shunt intrapulmonar o relación V/Q extremadamente baja, sin embargo, es despreciable hasta una proporción de shunt próxima al 30% debido a su gran capacidad de difusión.

Espacio muerto: Representa las regiones del pulmón que reciben ventilación, pero no circulación, representando la relación $V/Q \sim \infty$. Se subdivide en anatómico (vía aérea de conducción) y alveolar. Este último puede calcularse mediante la **fórmula de Bohr**:

$$V_{dBohr} / V_t = (PACO_2 - \bar{P}E_{CO_2}) / PACO_2$$

Donde PACO₂ es la PCO₂ alveolar y $\bar{P}E_{CO_2}$ es la exhalada mixta. En un pulmón ideal la PaCO₂ sería equivalente a la PACO₂. Basado en esto Enghoff propuso una adaptación de la ecuación de Bohr.

$$V_{dEnghoff} / V_t = (PaCO_2 - \bar{P}E_{CO_2}) / PaCO_2$$

En situaciones patológicas o bajo VMP+ los pulmones presentan áreas de shunt y espacio muerto. En dichas circunstancias el valor arterial se aleja del alveolar con la consecuente sobreestimación del espacio muerto verdadero. El espacio muerto de Bohr proporciona valores del verdadero VD fisiológico, caracterizado exclusivamente por unidades alveolocapilares que presentan relación V/Q elevada o $\sim \infty$ sin ser afectados por la mezcla venosa. En contraste, el VdEnghoff incluye todas las causas de inhomogeneidad V/Q representando un excelente índice global de ineficiencia del intercambio gaseoso pulmonar. Analizar ambos proporciona información complementaria (21).

La capnografía permite la monitorización de dichas variables. El CO₂ absorbe la radiación infrarroja, los sensores se han vuelto cada vez más disponibles, y como consecuencia se ha adoptado a la capnografía como un monitoreo estándar. Puede realizarse en el dominio temporal o volumétrico. La temporal es la más utilizada en la práctica clínica siendo su principal parámetro la PetCO₂. No obstante, la volumétrica es una herramienta más completa de monitoreo. Requiere del registro simultáneo del CO₂ espirado y del flujo aéreo por lo que el sensor de CO₂ debe estar integrado al flujómetro y ubicado en la entrada de la vía aérea. El resultado es el capnograma volumétrico quien representa la totalidad del CO₂ eliminado en un ciclo respiratorio (VCO₂ breath). Los principales parámetros disponibles son el VCO₂ breath, el end-tidal y el CO₂ medio del ciclo. También provee información del espacio muerto pulmonar y el metabolismo (21,22).

Hasta el momento hemos recorrido la “Ruta del CO₂”, desde su producción metabólica, transporte y posteriormente eliminación respiratoria durante la espiración finalizando el recorrido por el organismo o retornando nuevamente a los tejidos hacia el sector arterial (Figura 5).

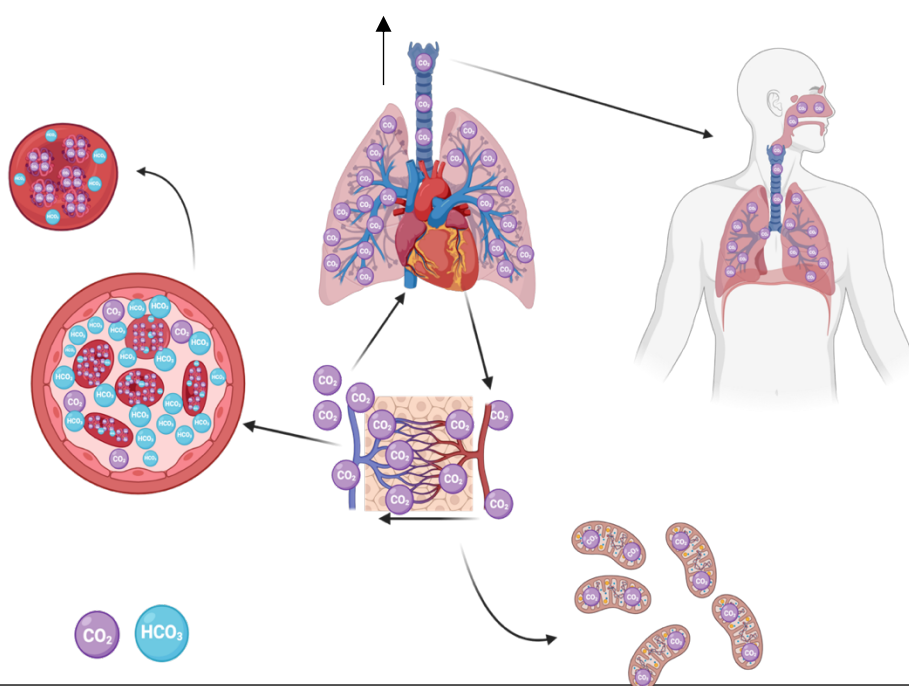


Figura 5. La “Ruta del CO₂” en el organismo. Se visualiza su producción mitocondrial como desecho metabólico. En la microcirculación difunde hacia el sector venoso donde se representa un vaso sanguíneo y glóbulo rojo a mayor escala, dentro de los mismos se observan las tres formas de transporte: bicarbonato (HCO₃⁻), unido a hemoglobina y disuelto en plasma. Una vez retorna al corazón derecho desde las venas, el CO₂ ingresa a la circulación pulmonar donde se intercambia en la barrera alveolocapilar y posteriormente se elimina durante la espiración. El restante retorna al corazón izquierdo y se dirige nuevamente hacia la microcirculación.

CO₂ en estados inestables

La cinética del CO₂ puede evaluarse en estados estables, cuando la producción y eliminación se igualan, o inestables por ejemplo durante alteraciones hemodinámicas o respiratorias (75).

La producción metabólica de CO₂ y bicarbonato es aproximadamente de 120L diarios lo cual representa 100 veces el volumen de oxígeno. Cuando la ventilación se altera en proporción a la actividad metabólica los niveles de CO₂ cambian lentamente hasta el nuevo equilibrio luego de 20–30 minutos, contrario a lo que sucede con el O₂. Lumb describe un modelo tricompartimental para representar la PCO₂ y el volumen de distribución en el organismo, “depósitos de CO₂”. El compartimiento “rápido” representa a la sangre circulante, el cerebro y los riñones, órganos con elevada perfusión. El “medio” al músculo esquelético en reposo y el “lento” al hueso y tejido adiposo. La constante de vaciamiento mayor en el “medio y lento” produce un efecto amortiguador sobre los cambios en el “rápido” (Figura 6) (74).

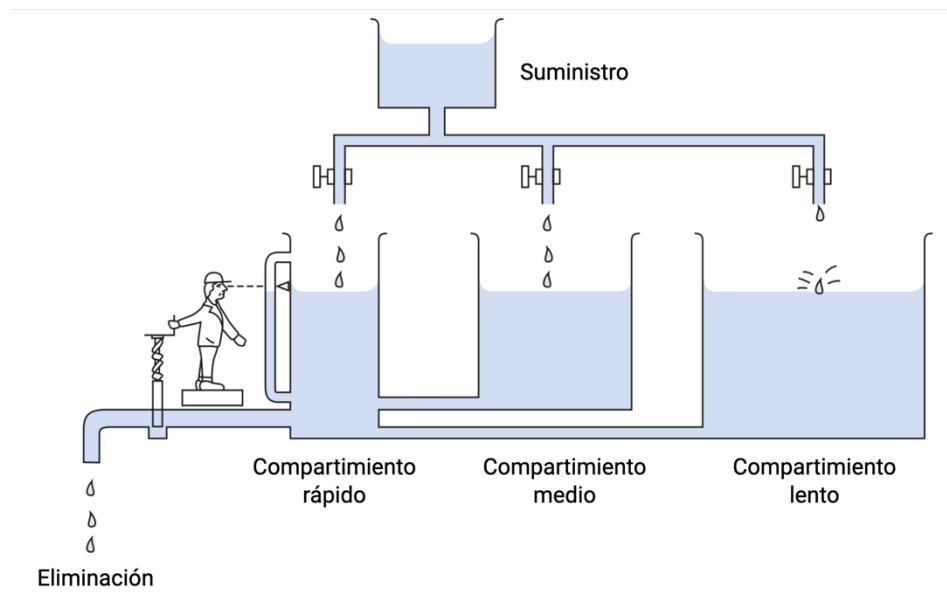


Figura 6. Analogía hidrostática de la eliminación del CO₂. El esquema muestra el modelo hidráulico tricompartimental en el cual la profundidad del agua representa la presión parcial de CO₂ (PCO₂) y el volumen en los compartimientos se corresponde al volumen de CO₂ (VCO₂). La producción metabólica (VCO₂ tisular) se representa por el flujo variable desde el suministro. El tracto de salida representa la ventilación alveolar y el controlador a los quimiorreceptores.

Respiratoria:

La inestabilidad respiratoria durante hiper o hipoventilación genera efectos opuestos. La velocidad de descenso durante la hiperventilación depende de la ventilación alveolar y el contenido de los depósitos, vaciándose los tres compartimientos a predominio del “rápido”. La hipoventilación es diferente puesto que la velocidad de incremento en la PaCO₂ está limitada por la producción metabólica, único factor que aumenta la cantidad de CO₂ en los compartimientos. El ritmo de caída es mucho mayor que el de ascenso de PCO₂ (85).

Hemodinámica

En sujetos normales las fluctuaciones del GC tienen escaso efecto sobre los parámetros de CO_2 espirado por la eficiencia en los quimiorreceptores para controlar la ventilación. En contrapartida, pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica con ventilación constante y sin patología pulmonar previa, frente a la caída del GC presentarían caída del CO_2 espirado y alveolar. Esto se debe al menor flujo sanguíneo pulmonar rico en CO_2 (21). El espacio muerto alveolar se incrementa por un mayor número de unidades mal perfundidas con ventilación conservada. Si la caída del flujo sanguíneo pulmonar se mantiene en el tiempo, por unos minutos, la PaCO_2 se incrementa y el CO_2 espirado retorna a valores normales debido a que los alvéolos aún perfundidos incrementan su capacidad de eliminación (33). Por estos motivos la capnografía es una herramienta estratégica de monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo durante los cuidados críticos como indicador de intubación endotraqueal, de eficacia en las compresiones torácicas y de retorno a circulación espontánea durante la resucitación cardiopulmonar (86).

Shibutani y cols. describieron una correlación lineal significativa entre la caída porcentual de la PetCO_2 y del GC durante episodios de perturbación hemodinámica moderada (hipotensión repentina, sangrado quirúrgico, farmacológico) en pacientes intervenidos por cirugía de Aorta abdominal bajo ventilación mecánica constante (VM 10 L/min, Vt 8 mL/kg). Existe correlación similar para el VCO_2 (33). Propusieron dos mecanismos posibles para justificar sus resultados. Primero, el menor aporte de CO_2 a las unidades alveolares. Segundo, un incremento en el espacio muerto alveolar consecuencia de un menor flujo sanguíneo pulmonar. El descenso tanto de la PetCO_2 como del VCO_2 fue cuantitativamente estimado en 1:3 respecto a la caída en el GC. Plantearon, frente a una caída abrupta en el GC durante ventilación constante, el CO_2 producido en los tejidos se acumula incrementando los depósitos tisulares sin transportarse a los pulmones. La depuración del CO_2 desde los tejidos es inversamente proporcional a la perfusión, el CvmCO_2 se incrementa gradualmente. Si se mantiene la condición hemodinámica determinante de la inestabilidad, un nuevo equilibrio se alcanza cuando la proporción de CO_2 en sangre venosa mixta es suficiente para compensar la caída del GC. En dicho momento el VCO_2 no refleja cambios en el GC.

En un modelo experimental con descensos escalonados del GC Morimoto y cols. reportaron que la caída de la PetCO_2 fue significativa a los 5 minutos de iniciada la maniobra. A partir de dicho momento, la PetCO_2 se incrementó durante un período de 50 minutos a pesar del GC constante. De dicha observación se desprenden al menos dos conclusiones. La primera es que la relación cuantitativa entre GC y eliminación de CO_2 se modifica con el tiempo. La segunda es que la duración del estado inestable es mayor frente al trastorno hemodinámico respecto al respiratorio (87).

La caída relativa de la PetCO_2 es mayor cuando el GC es severamente reducido ($>50\%$) respecto a descensos moderados de acuerdo con los datos presentados por Isserles y cols. Este fenómeno podría explicarse por dos razones según plantean los autores. Durante la caída modesta del GC el VO_2 se mantiene independiente de la DO_2 . Si el GC continúa en descenso se alcanza el umbral anaerobio donde el VO_2 cae abruptamente y se torna dependiente de la DO_2 , proceso conocido como disoxia tisular. La producción metabólica de CO_2 disminuye y en consecuencia su eliminación (PetCO_2 y VCO_2). La otra razón podría ser la acumulación repentina de CO_2 en los tejidos isquémicos y la circulación venosa debida al shock circulatorio con menor capacidad de depuración (31).

Por otra parte, Ducey y cols. observaron que, durante el inicio del shock hemorrágico, la PaCO_2 caía rápidamente y la PvmCO_2 se incrementaba, siendo este gradiente mayor a menor GC. La acumulación de CO_2 en el territorio venoso era rápida y ocurría previo a la generación significativa de

ácidos orgánicos. El CO_2 acumulado es igual a la caída en su eliminación. La caída del GC produce enlentecimiento en la constante de tiempo, con menor depuración de CO_2 desde los tejidos y acumulación en los compartimentos. Por lo tanto, las modificaciones en la PetCO_2 y VCO_2 que reflejan la caída del GC pueden persistir mientras que en situaciones de menor severidad la caída del CO_2 espirado es menor y con una duración breve. La caída de la PetCO_2 que refleja caídas del GC ocurre inmediatamente y dura aproximadamente 10 minutos. Frente a la hipotensión por hemorragia o depresión miocárdica, se produce caída del GC y en concomitancia de la PetCO_2 . Por el contrario, en la hipotensión farmacológica donde se incrementa el GC, no es esperable un descenso en la PetCO_2 (88). Esta información es valiosa en el escenario perioperatorio puesto que permite discernir el mecanismo causal del trastorno hemodinámico y actuar en consecuencia con un tratamiento dirigido.

Comentaremos respecto a los principales trabajos que valoran la capacidad de predicción de respuesta a fluidos para los parámetros derivados del CO_2 espirado.

Relevancia del CO_2 como predictor de respuesta a fluidos.

Los cambios dinámicos en la cinética del CO_2 espirado han demostrado identificar a pacientes respondedores en múltiples trabajos clínicos.

La maniobra de PLR permite identificar pacientes respondedores sin los riesgos que conlleva el aporte de fluidos exógenos. Sin embargo, requiere de monitoreo hemodinámico continuo debido a que la perturbación sobre el aparato cardiovascular se produce rápidamente, con un efecto máximo al minuto de la maniobra. Requiere de equipamiento costoso, de gran tamaño o invasivo. Debido a estas limitaciones, la capnografía resulta atractiva como instrumento de monitoreo cardiorrespiratorio mínimamente invasivo.

Pocos estudios investigaron la utilización del PetCO_2 y VCO_2 durante reducciones moderadas del GC a pesar de ser de interés tanto en el ambiente intraoperatorio como en cuidados intensivos. En algunos estudios la utilización de VCO_2 y PetCO_2 fueron superiores a VPP y VVS en la presencia de arritmias (28,34) y volúmenes pulmonares $< 8 \text{ mL/kg}$ (34). Con la ventilación protectora convirtiéndose en la norma es conveniente destacar que estas restricciones no parecen aplicar al PetCO_2 o VCO_2 (36).

Monge y cols. utilizaron las modificaciones del PetCO_2 durante PLR en pacientes sedados en ARM, definiendo respondedores según las modificaciones de VS mediante Doppler transesofágico. Concluyen que la ΔPetCO_2 5% o $> 2 \text{ mm Hg}$ permite detectar respuesta a fluidos (22).

Monnet y cols. plantean la utilización de la capnografía cuando ninguna herramienta de monitoreo hemodinámico continuo se encuentre disponible. Los resultados de su trabajo demostraron que la modificación ΔPetCO_2 expresado en % demostró correlación con las modificaciones del GC pero no a través de valores absolutos. Esto podría explicarse debido a que la PetCO_2 depende de otros factores como el metabolismo y la ventilación alveolar. Al considerarlas estables durante un breve período de tiempo, la variación producida sería explicada en gran parte por cambios del GC (24).

Toupin y cols. proponen combinar la $\Delta\text{PetCO}_2 \geq 2 \text{ mmHg}$ con variaciones de la presión arterial sistólica (PAS) $\geq 10 \text{ mmHg}$ para mejorar la predicción de respuesta a fluidos (28). Sin embargo, por tratarse de un parámetro con valores absolutos pequeños (2 mmHg) dificulta diferenciar las variaciones pequeñas de las oscilaciones aleatorias, por lo cual su aplicabilidad clínica es limitada. En un

metaanálisis reciente se concluye que la ΔPetCO_2 tiene capacidad moderada de predecir respuesta a fluidos luego de PLR en paciente en VMP+ (89).

Aunque evidencia reciente respalda su utilización se plantea que a través de la capnografía volumétrica y particularmente el VCO_2 , un parámetro robusto que representa la eliminación en un minuto, se logre una mayor precisión diagnóstica. Esto fue respaldado por trabajos clínicos. Young y cols. comprobaron en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica y ventilación mecánica protectora que las modificaciones del PetCO_2 y VCO_2 identificaron pacientes respondedores a través de PLR y DV. El VCO_2 demostró mayor precisión diagnóstica a través de curva ROC (23). Tushman y cols. hallaron que una reducción en el VCO_2 posterior al incremento en la PEEP predice con mejor sensibilidad y especificidad la respuesta a fluidos que la PetCO_2 (28). Se ha obtenido correlación entre las medidas de GC por termodilución y la capnografía volumétrica tanto en experimentación animal (30,31) como en seres humanos (32,33).

Para finalizar con el capítulo mencionaremos al gapCO_2 como un elemento más en el monitoreo hemodinámico en pacientes críticos cuyo argumento se basa en la Ley de Fick y que permite identificar estados de bajo GC de manera mínimamente invasiva y con equipamiento ampliamente disponible en las UCI.

Diferencia veno-arterial de CO_2 (gapCO_2)

En condiciones estables el gapCO_2 depende de la diferencia en los contenidos veno-arterial de CO_2 , la curva de disociación del CO_2 , el GC y la VA. Frente a VCO_2 y VO_2 estables, la reducción del GC genera acumulación de CO_2 en el sector venoso por el enlentecimiento del tránsito de los glóbulos rojos permitiendo una mayor capacidad de transportar CO_2 (84). La PaCO_2 es variable y depende de la ventilación alveolar mientras que la PvmCO_2 es dependiente del GC, ente aquí que un incremento en la diferencia refleja descensos del GC. Se produce hipercapnia en el sector venoso mixto cuando la oxidación tisular sobrepasa los mecanismos buffer (90). Bajo condiciones normales el rango normal del gapCO_2 oscila entre 2-5 mmHg. Aplicando la modificación de la Ley de Fick y considerando que los cambios en los contenidos y presiones de CO_2 se comportan de manera lineal, el gapCO_2 es inversamente proporcional al GC:

$$\text{gapPCO}_2 = k (\text{VCO}_2 / \text{GC})$$

donde k es un coeficiente pseudo-lineal asumido como constante durante situaciones fisiológicas. Durante condiciones de hipoxia tisular este factor puede incrementarse hasta 6 veces, modificando la relación entre contenido y presión parcial. El coeficiente se incrementa frente a descensos de VCO_2 por lo que el efecto final sobre el gapCO_2 será principalmente determinado por el GC (84).

Vallet y cols. demostraron de manera experimental que el flujo sanguíneo es el principal determinante del gapCO_2 , a través de la comparación entre hipoxia hipóxica e hipoxia isquémica en un modelo canino. En ambos casos hubo descenso comparable de DO_2 y VO_2 , sin embargo, únicamente en el modelo isquémico se presentaba un incremento en el gapCO_2 . Otra conclusión es que la ausencia de un gapCO_2 elevado no implica ausencia de hipoxia tisular (91).

Por lo tanto, se plantea al gapCO_2 como un parámetro de suficiencia del GC para lograr la eliminación de CO_2 , el principal desecho metabólico. Este planteo teórico fue validado en la práctica clínica (92,93).

El efecto Haldane explica el comportamiento de los contenidos y presiones de CO₂ en el sector arterial y venoso, siendo mayores en este último (Figura 4) (74,83). No obstante, el cálculo de los contenidos implica la utilización de la fórmula de Douglas, compleja e impráctica para su utilización clínica habitual. Por ende, se tolera la menor precisión de las presiones parciales por su fácil acceso y reproducibilidad de medidas en la práctica clínica diaria (82).

La obtención de sangre venosa mixta implica la obtención de sangre de la Arteria Pulmonar mediante la colocación de un catéter balón de Swan-Ganz. Es una maniobra invasiva de monitoreo hemodinámico cuya utilización ha caído en desuso y no se encuentra exenta de riesgos (82). Las muestras obtenidas de sector yugular se han validado como un estimativo preciso del territorio pulmonar. En un estudio se demostró la correlación lineal negativa entre GC medido por termodilución pulmonar y el gapCO₂ de las muestras obtenidas venosa mixta ($R^2=0,903$, $P<0.0001$) y venosa central ($R^2=0,892$, $P<0.0001$) respecto a la arterial (90). Luego se comprobó la correlación entre ambas en pacientes sépticos durante etapas iniciales de la resucitación, fundamentando su utilización clínica en cuidados críticos donde la sepsis es frecuente (94). En paciente sometidos a cirugía de alto riesgo, se mantuvo la correlación y se asoció al gapCO₂ con complicaciones postoperatorias sobre todo disfunción orgánica múltiple (95). Esto no fue demostrado para pacientes de cirugía cardíaca en el intraoperatorio ni el postoperatorio durante la estadía en UCI (96,97).

En un estudio en pacientes sépticos sedados bajo ARM sin signos de hipoperfusión tisular, el gapCO₂ fue un parámetro confiable para determinar la respuesta a fluidos y los autores plantean podría utilizarse en ausencia de herramientas para el monitoreo hemodinámico (98).

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

Consideraciones Éticas

El trabajo se realizó en la Unidad Académica de Fisiopatología, Sala 1 (Laboratorio de Experimentación animal), piso 15, Hospital de Clínicas. El protocolo experimental fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal – CHEA- (Nº 070153-000638-20).

Se utilizó como modelo biológico, conejas New Zealand White de entre 8 y 16 semanas con peso superior a 2.5 Kg, procedentes de la Unidad de Reactivos y Biomodelos de Experimentación (URBE, Facultad de Medicina). Fueron transportados, alojados y aclimatados en el Bioterio de la Unidad Académica de Fisiopatología (Hospital de Clínicas) hasta su manipulación experimental.

Instrumentación Animal

Una vez pesado el animal se realizó la anestesia comenzando con la premedicación en base a Acepromazina (0,3 mg/kg/ i/m) y Meperidina (10 mg/kg i/m) en músculos del muslo. Se esperó un tiempo estimado en 30-45' hasta lograr el efecto farmacológico deseado. Luego se canalizó una vía en la vena auricular, para continuar con la fase de inducción anestésica mediante bolo de Midazolam (0,5 mg/kg i/v) y un aporte continuo de suero ringer lactato a razón de 7 mL/kg/h para mantener los requerimientos basales (99). Durante la fase de mantenimiento de la anestesia, se utilizó Fentanilo (1,0 mcg/kg/h) y Pentobarbital a dosis de 30 mg/kg/h inicialmente con descenso progresivo logrando un óptimo plano anestésico. Con el objetivo de evitar esfuerzos respiratorios espontáneos, se administró Bromuro de Rocuronio (0,6 mg/kg i/v) en bolos cada 60'. La normotermia se logró al calefaccionar la sala de experimentación mediante aire acondicionado, el uso de un panel de calentamiento en la mesa de trabajo y se cubrió al animal con una manta térmica para minimizar pérdidas insensibles.

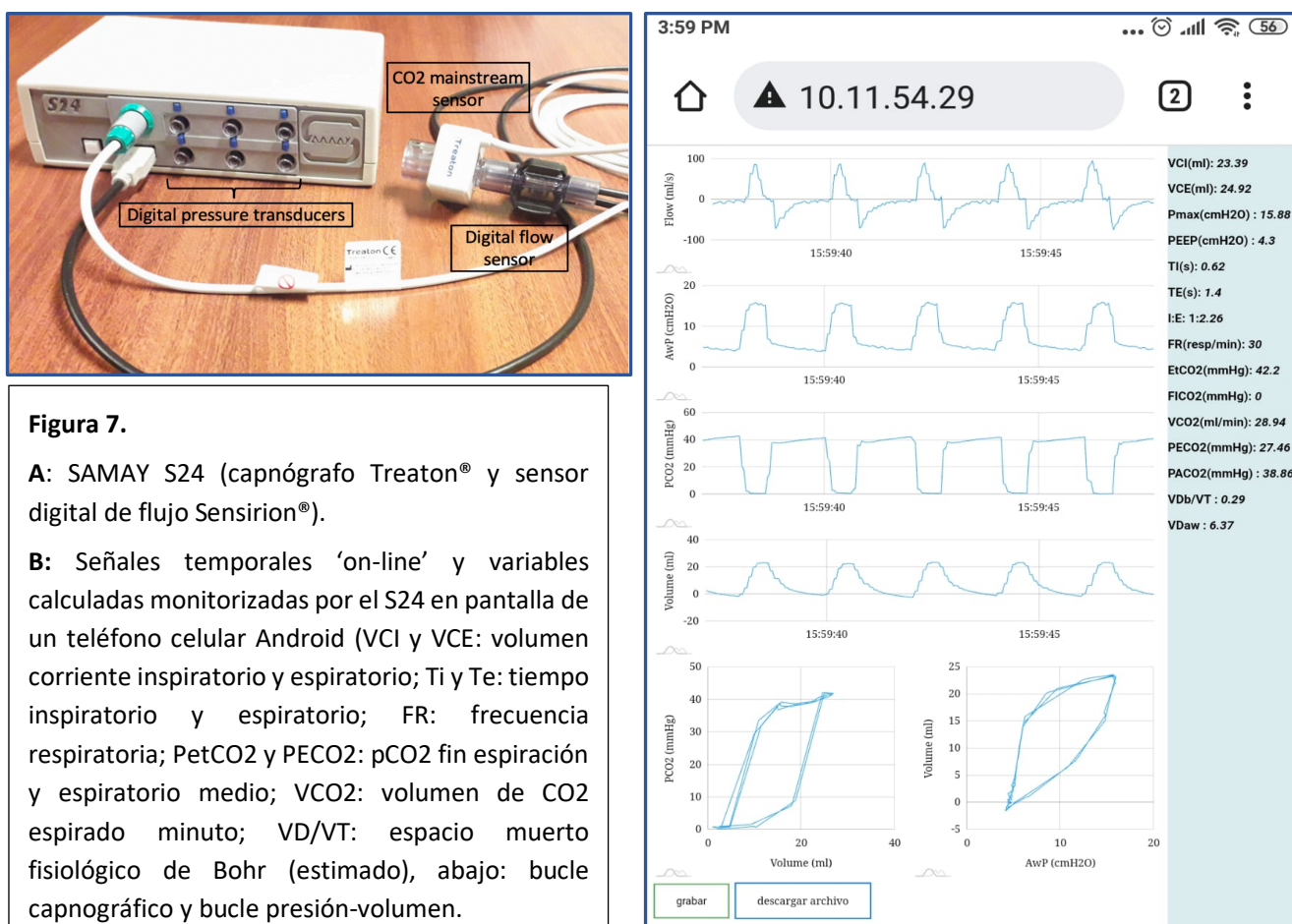
Se infiltró el tejido subcutáneo cervical anterior con Lidocaina 1%, posteriormente se realizó la cervicotomía con disección de planos hasta evidenciar la tráquea. Se reseco el anillo traqueal y luego se canuló la tráquea por debajo de la laringe con un tubo endotraqueal (ID 2,5 mm). A continuación, se conectó a la asistencia respiratoria mecánica invasiva (ARM), en modalidad controlada por volumen (Servo Ventilator 300, Siemens). Los parámetros ventilatorios empleados incluyeron: un volumen corriente (Vt) 8 mL/kg, PEEP de 5 cmH₂O. Se tuvo precaución en mantener la FiO₂ 40 % evitando la hiperoxemia severa y la relación FC/FR por encima de 4. El ajuste de la frecuencia respiratoria se realizó únicamente previo al comienzo para mantener la PaCO₂ entorno a 40 mmHg (frecuencia respiratoria 30 ± 4 rpm). Una vez obtenido dicho resultado se dio inicio al protocolo experimental.

Se cateterizó la vena yugular externa izquierda mediante un catéter triple vía de 4.5 Fr (Paediatric Multicath 3-Vygon) para monitoreo de la PVC, extracción de sangre venosa central e infusión de drogas. Se colocó un catéter de columna fluida (20-gauge) a nivel de la arteria femoral izquierda para la medición de presión arterial sistémica en forma continua (PAo) y extracción de sangre arterial. Dicho catéter se emplazó hasta que su extremo distal quedase inmediatamente distal al sensor de flujo. Tanto la PVC como la PAo fueron obtenidas mediante la conexión de los catéteres a transductores de presión (P23Db Gould Statham) que se ubicaron a nivel mediotorácico y cerados a la presión atmosférica previo al comienzo de la etapa instrumental.

Se monitorizaron los gases en sangre mediante gasometrías arteriales y venosas seriadas (0.5 mL) (ABL520, Radiometer, Denmark) y de manera no invasiva en forma continua mediante

un saturómetro de pulso (Radical 7, Massimo Corporation, Irvine, CA, USA) con objetivo superior a 96%, colocado en la lengua y cubierto de la luz exterior para minimizar errores de medida.

El monitoreo de la cinética de cada uno de los parámetros derivados del CO₂ espirado se realizó mediante un sensor infrarrojo de CO₂ en serie (QuRe, Treaton) unido a un flujímetro digital neonatal/pediátrico (SFM3400-AW, Sensirion, espacio muerto <1 mL) logrando la capnografía volumétrica. La presión de vía aérea se midió con un transductor de presión digital (Honeywell HSC series). Las tres señales se grabaron online en forma continua con una frecuencia de muestreo de 200Hz mediante el equipo SAMAY S24 (SAMAY Instruments, Montevideo-Uruguay). El hardware y software fueron evaluados en el Laboratorio de experimentación animal de la U.A. de Fisiopatología (Figura 7) (100).



La instrumentación para la obtención de las señales se realizó mediante una lumbotomía, para la cual se posicionó al animal en decúbito lateral. La ventana de incisión se topografió 2 cm por debajo del reborde inferior de la última costilla y proximo a la columna vertebral, donde se disecaron los planos musculares. Este abordaje permitió la instrumentación de la arteria Aorta y la vena Cava Inferior infra diafrámicas en forma extraperitoneal. Una vez identificados los vasos sanguíneos, se separaron cuidadosamente y se colocaron sensores de flujo perivascuales (2.5PSB-Series Flow probe, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) los cuales se conectaron a un flujímetro Doppler (model T101, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA) midiéndose en forma instantánea (Figura 8).

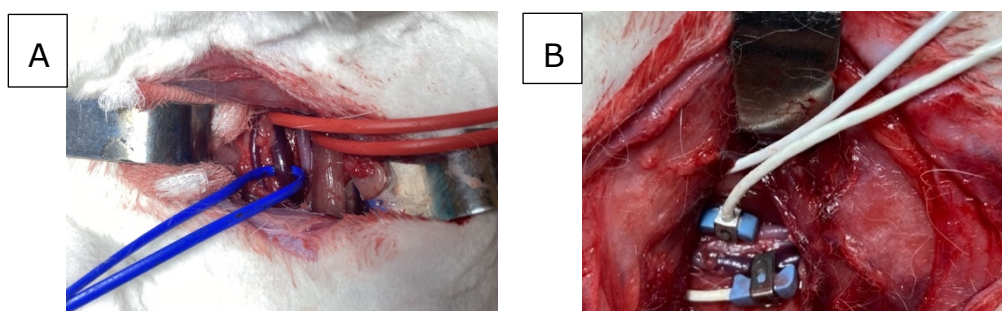


Figura 8. A- Lumbotomía con visualización de la arteria Aorta abdominal, por encima de la emergencia de las arterias Renales, y la vena Cava Inferior. B- Colocación de sensores de flujo perivasculares (Transonic Systems®)

Protocolo experimental

Una vez completada la instrumentación, se esperó 30' hasta la estabilización del animal. Se obtuvo medidas de todas las variables descritas anteriormente durante normovolemia (BL). Luego de la misma se aumentó el tono vasomotor mediante la infusión de Fenilefrina (15 mcg/kg/min, Sigma, St. Louis, MO) durante 30' y se obtuvo un segundo set de datos hemodinámicos (BL + PHE). Teniendo en cuenta la vida media de la PHE, se aguardó 25' luego de suspender la infusión para que los animales retornen a la situación basal. La volemia se estimó en 70 mL/kg. Luego se realizó la extracción de sangre en forma escalonada (10') a razón de 5 mL/kg hasta un total de 10 mL/kg del peso corporal (15% volemia), obteniéndose un tercer set de medidas hemodinámicas (BW). Luego de 20', un cuarto set de datos se obtuvo durante la administración de PHE (BW + PHE). Por último, pasados los 25' de haber suspendido la perfusión de PHE se infundió un volumen similar al extraído con una solución coloide, geloplasma (Libra, Montevideo, Uruguay), obteniendo un quinto set de medidas hemodinámicas (VOL). Culinado el protocolo experimental, los animales fueron eutanasiados mediante la profundización del plano anestésico y la administración de cloruro de potasio i/v (Figura 9).

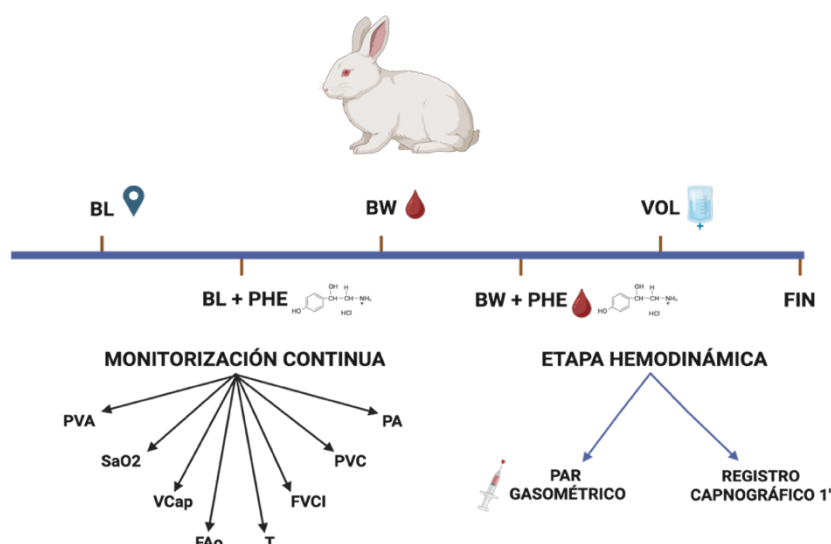


Figura 9. Protocolo experimental. Se ilustran las variables monitorizadas durante el desarrollo del protocolo. Cada etapa hemodinámica es representada en la línea de tiempo: basal (BL), basal + fenilefrina (BL+PHE), hemorragia moderada (BW), hemorragia + fenilefrina (BW+PHE) y posterior reposición con coloide (VOL). Al finalizar el protocolo se profundizó el plano anestésico y se infundió KCl (Fin).

Recolección y análisis de datos

Análisis de la hemodinamia: Todas las señales fueron monitorizadas en tiempo real y almacenadas en forma digital mediante el sistema Power-Lab de 8 canales y el software LabChart (ADInstruments) a una frecuencia de muestreo de 1 KHz (Figura 10). El volumen sistólico se estimó offline mediante la integral de la porción sistólica de la curva de flujo aórtico en cada ciclo cardíaco (37). La VVS y la VPP se calcularon mediante las fórmulas estándar: $(100 \times (Q_{\max} - Q_{\min}) / [(Q_{\max} + Q_{\min}) / 2])$, donde Q_{\max} y Q_{\min} son los valores máximo y mínimo del VS y de la PP durante el mismo ciclo respiratorio, respectivamente (101). Se promediaron las medidas de 3 ciclos respiratorios consecutivos para el análisis estadístico. El tono vasomotor fue estimado mediante la resistencia periférica total ($RPT = \text{presión aórtica media} / \text{flujo aórtico medio}$), la elastancia arterial dinámica ($E_{\text{dyn}} = VPP / VVS$) y la capacitancia ($C = VS / PP$) (102).

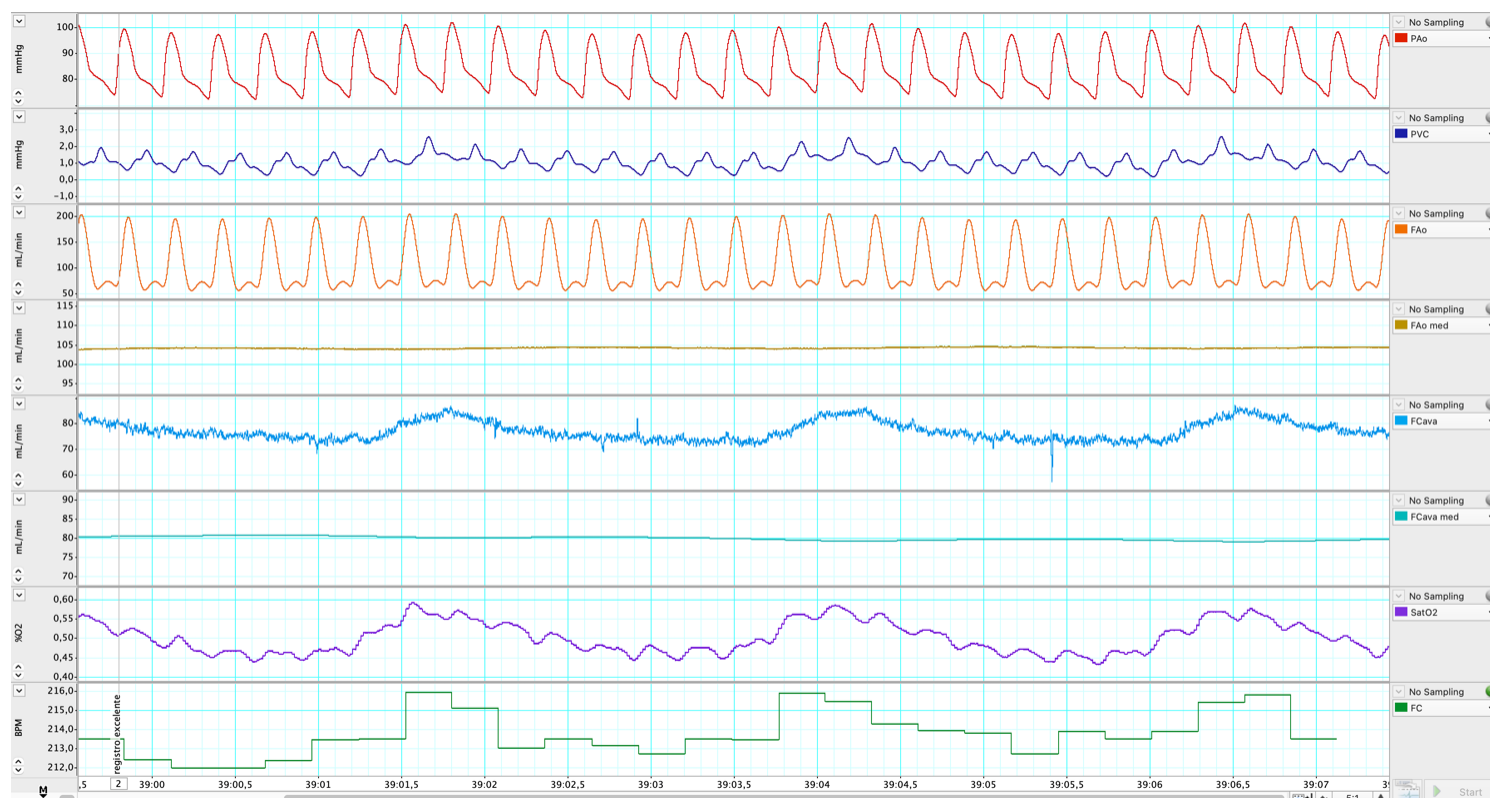


Figura 10. Registros experimentales visualizados en software Labchart. Se representan las principales variables hemodinámicas. PAo (presión Aórtica), PVC (presión venosa central), FAo (flujo Aórtico), FCava (flujo vena Cava Inferior), SaO2 (pletismografía de pulso), FC (frecuencia cardíaca).

Análisis de los gases respiratorios: se obtuvieron muestras de sangre venosa central y arteriales de los catéteres dispuestos en arteria femoral y vena yugular interna mediante el empleo de jeringas precargadas con heparina liofilizada para asegurar una anticoagulación adecuada y evitar formación de pequeños coágulos de sangre que pueden invalidar los resultados. Las gasometrías se realizaron en el gasómetro Radiometer modelo ABL520 (Denmark) que además nos brindó el valor del lactato sanguíneo.

Metabolismo del O₂: Se calculó el índice de oxigenación arterial mediante la relación PaFi (PaO₂/FiO₂). Se estimó la PAO₂ para el cálculo de la D_{A-a}O₂ mediante la ecuación del gas alveolar. A partir de la obtención del hemograma se estimaron los contenidos arterial (CaO₂) y venoso central (CvcO₂) de oxígeno y mediante la ecuación de Fick el consumo (VO₂). El producto entre el FAo y el CaO₂ permitió estimar la disponibilidad (DO₂).

Metabolismo del CO₂: A partir de las gasometrías y los valores de la PACO₂ y la PCO₂ final de la espiración (PetCO₂) obtenidas con el SAMAY S24, se estimaron los contenidos de CO₂ arterial y venoso central (CaCO₂ y CvcCO₂) mediante la fórmula de Douglas y cols. Para ello previamente se calculó el contenido arterial y venoso plasmático de CO₂. (CaCO₂_{plasma} y CvcCO₂_{plasma}) (103). También se calcularon los gradientes veno-arterial de la PCO₂ (Pvc-aCO₂) y del contenido de CO₂ (Cvc-aCO₂) y el arterio-final de espiración de PCO₂ (Pa-etCO₂).

Análisis de la cinética del CO₂: Se monitorizaron las siguientes señales temporales mediante SAMAY S24: flujo aéreo y su integral (Vt, a BTPS: temperatura corporal y presión de vapor de agua saturado), capnografía temporal y presión de vía aérea (PVA), así como los bucles de PVA-volumen y PCO₂ - volumen (VCap). A partir de las señales adquiridas, se obtuvo los siguientes parámetros: Vt, volumen inspirado -VCI- y espirado -VCE-, presión pico de la vía aérea (Pmax), PEEP, FR, tiempo inspiratorio (Ti) y espiratorio (Te), relación Ti:Te, PetCO₂, PACO₂, PĒCO₂, volumen de CO₂ espirado minuto (VCO₂) (Figura 6).

Los datos de la cinética del CO₂ obtenidos online se guardaron utilizando una planilla de Excel exportable para su análisis posterior offline. Se promediaron 3 ciclos respiratorios en cada tiempo experimental. A partir de los datos obtenidos y almacenados, se estimaron los diferentes componentes del volumen espirado de CO₂ (104).

PACO₂: se estimó como el punto medio de la pendiente de la fase III.

VCO₂br: cantidad de CO₂ eliminado en un ciclo respiratorio

VCO₂br/Vt: se normalizó el VCO₂br según el Vt

VCO₂: se estimó como VCO₂br x frecuencia respiratoria

PECO₂: se calculó como la fracción espirada de CO₂ por la presión barométrica (PECO₂=FeCO₂ x Pbar). La FeCO₂ se calculó como VCO₂/VM.

A partir de los valores anteriores, se estimó el valor del espacio muerto fisiológico mediante fórmula de Bohr (VdBohr) e índice de ineficiencia de Enghoff (VdEng). Como se mencionó anteriormente, la sustitución de la PACO₂ por la PaCO₂ de la fórmula de Bohr agrega el efecto de la perfusión que no participa del intercambio gaseoso (shunt y baja relación V/Q) sobre la cinética de CO₂ (espacio muerto ficticio). En lo anatómico se estimó el VDaw como el valor de volumen espirado hasta el punto de inflexión de la fase II y el volumen corriente alveolar (Vt) como la sustracción del Vt - Vdaw. En lo funcional, se obtuvo el Vdalv mediante la sustracción del VDphys obtenido por fórmula de Bohr con el Vdaw.

En una actualización del software del equipo se permitió automatizar y obtener en tiempo real los valores de Vdaw y PACO₂ a través del Método de Langley (105,106) (Figura 11).

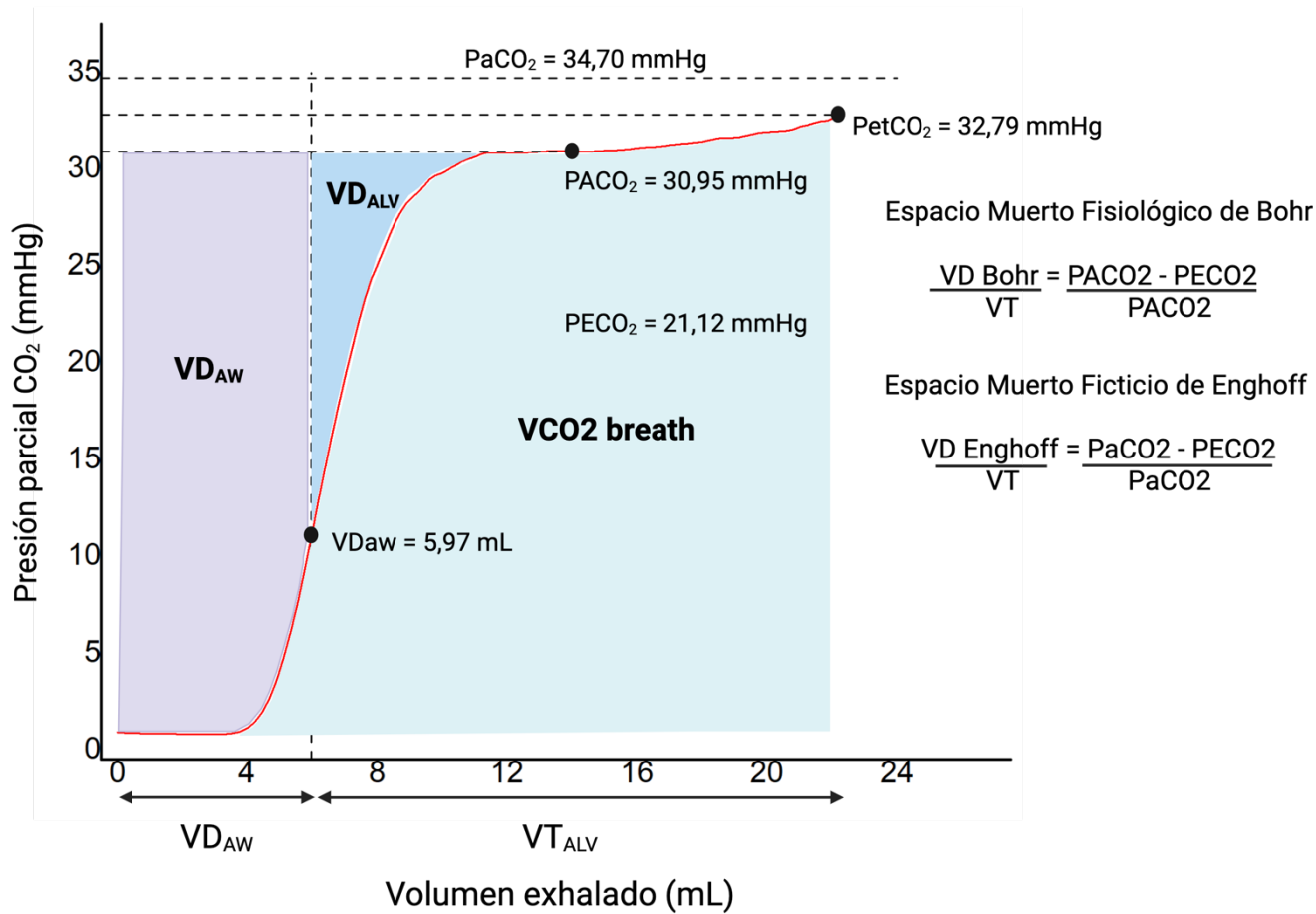


Figura 11. Capnografía volumétrica (VCap). Se muestra una curva de PCO₂ en función del volumen exhalado obtenida con el SAMAY S24 y analizada en forma 'offline'. La presión arterial de CO₂ (PaCO₂) se obtuvo de la gasometría. El resto de las variables: Presión al fin de espiración (PetCO₂), presión alveolar (PACO₂), presión media (PECO₂), volumen del espacio muerto de la vía aérea (VD_{aw}), volumen del espacio muerto alveolar (VD_{ALV}), volumen eliminado en el ciclo respiratorio (VCO₂ breath) volumen corriente alveolar y total (VT_{ALV} y VT). A la derecha se visualizan las fórmulas para el cálculo de los espacios muertos Fisiológico de Bohr y el ficticio de Enghoff.

En la Figura 12 se representa el modelo experimental con la instrumentación completa y las principales variables de monitoreo hemodinámico y respiratorio.

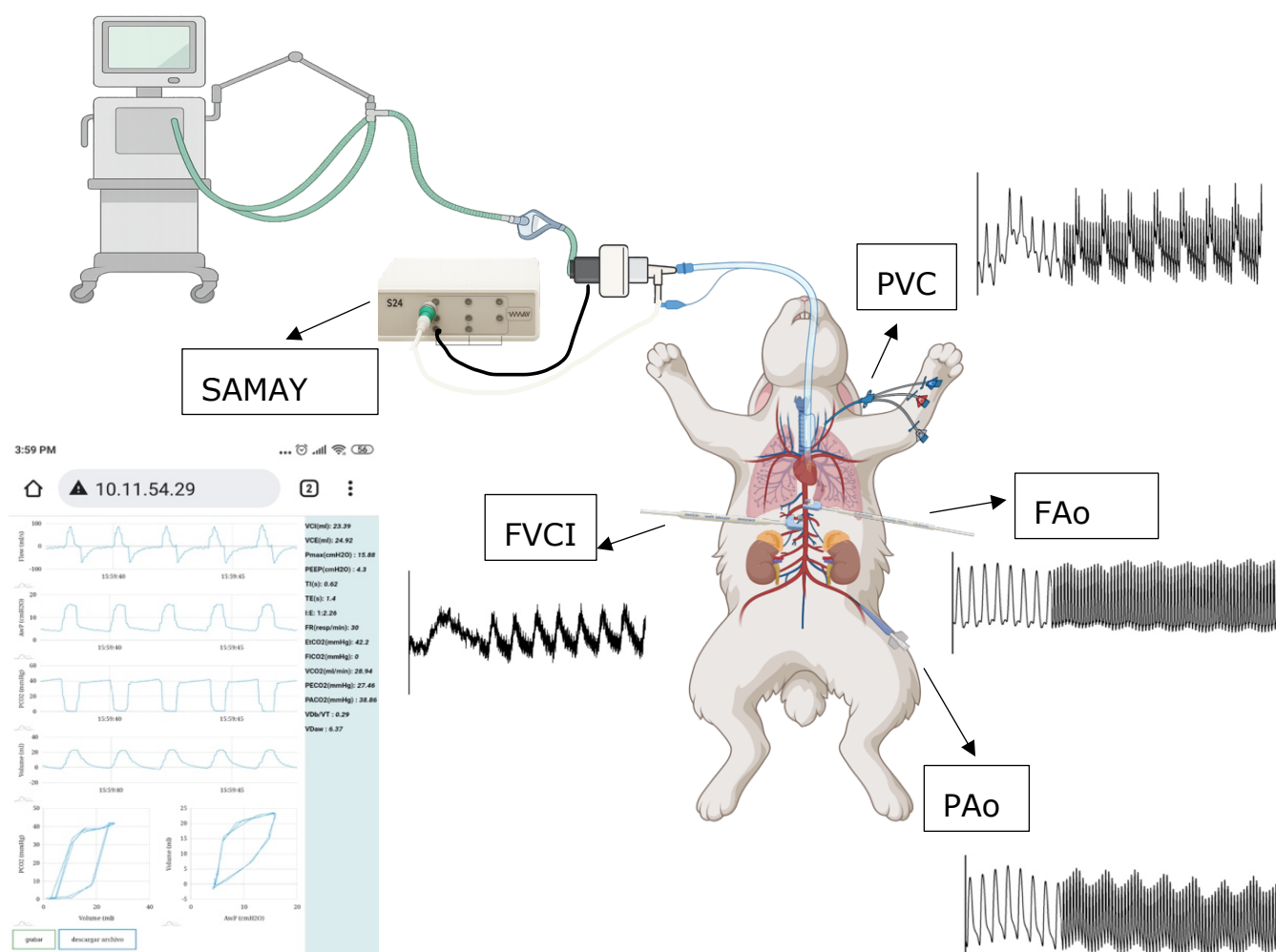


Figura 12. Ilustración de la instrumentación y monitorización animal. A nivel hemodinámico PAo (presión Aórtica), PVC (presión venosa central), FAo (flujo Aórtico), FCava (flujo vena Cava Inferior), FC (frecuencia cardíaca). A nivel respiratorio: las diferentes variables de la cinética de CO₂ espirado y mecánica ventilatoria representados por el SAMAY S24.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como la media \pm DS o mediana (intervalo intercuartílico) según el test de Normalidad (Test de Shapiro-Wilk). Se empleó el análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas con el test de Bonferroni (Post-hoc) o su equivalente no paramétrico (Test de Kruskal Wallis) para analizar las diferencias entre los diferentes estados experimentales (37). Se realizaron correlaciones de Pearson entre los índices dinámicos y los parámetros derivados del CO₂ espirado. El análisis de los datos se realizó mediante el uso del Origin Lab para Windows. Asumimos como significativa una $p < 0.05$.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

A lo largo de este capítulo analizaremos los resultados obtenidos durante el desarrollo del protocolo experimental antes descrito. Dividiremos el apartado según categorías: resultados hemodinámicos, respiratorios y metabólicos.

Se utilizó 18 conejas New Zealand White con peso de 3.0 ± 0.3 kg. Las primeras tres sirvieron para poner a punto el protocolo, la técnica instrumental y la obtención de registros, cuyos datos no fueron incluidos. Cuatro de los animales no lograron finalizar el protocolo experimental, falleciendo por inestabilidad hemodinámica. En total se estudiaron los datos de 11 animales que lograron completar todas las etapas de experimentación. La infusión media de fenilefrina fue de 15 ± 2 mcg/kg/min y la extracción sanguínea media fue 30 ± 3 mL siendo el objetivo 15% de la volemia aproximadamente para una volemia total estimada en 210 ± 10 mL.

Resultados hemodinámicos

En la Tabla 1 se muestran las modificaciones en las variables hemodinámicas en las distintas etapas experimentales determinadas por la infusión de fenilefrina (PHE) y la hemorragia (BW).

Tabla 1. Datos hemodinámicos en estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL). N=11.

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
FAo (mL/s)	2.08 ± 0.35	1.62 ± 0.57	$1.40 \pm 0.40^*$	$1.48 \pm 0.50^*$	1.61 ± 0.32
FVCI (mL/s)	1.64 ± 0.32	1.27 ± 0.29	$1.06 \pm 0.33^*$	$1.10 \pm 0.38^*$	1.20 ± 0.35
VS (mL)	0.56 ± 0.11	0.45 ± 0.17	$0.39 \pm 0.10^*$	$0.40 \pm 0.13^*$	0.43 ± 0.07
FC (cpm)	216 ± 21	203 ± 24	$243 \pm 30^{\&\neq}$	206 ± 14	215 ± 25
PVC (mmHg)	3.3 ± 1.4	2.8 ± 1.5	2.9 ± 1.9	3.2 ± 2.3	3.7 ± 2.0
PAM (mmHg)	$64 \pm 10^{\&\neq}$	94 ± 22	$65 \pm 11^{\&\neq}$	90 ± 17	$71 \pm 12^{\&}$
PP (mmHg)	$21 \pm 4^{\&\neq}$	31 ± 6	$21 \pm 5^{\&\neq}$	32 ± 4	$23 \pm 7^{\&\neq}$

* vs BL $p < 0.05$ // & vs BL+PHE $p < 0.05$ // \neq BW+PHEFAo: flujo aórtico. FVCI: flujo cava inferior. VS: volumen sistólico. FC: frecuencia cardíaca. PVC: presión venosa central. PAM: presión arterial media. PP: presión de pulso.

Tanto el VS como FVCI disminuyeron significativamente respecto a BL en la etapa BW y se mantuvo reducido durante BW+PHE, con un modesto incremento luego de la infusión de coloide durante la etapa VOL (Figura 13). El FAo disminuyó significativamente en las etapas BW y BW+PHE respecto a BL. La FC fue significativamente mayor en BW respecto a los tiempos con infusión de PHE. La PAM y la PP fueron significativamente mayores durante la infusión de PHE respecto al resto.

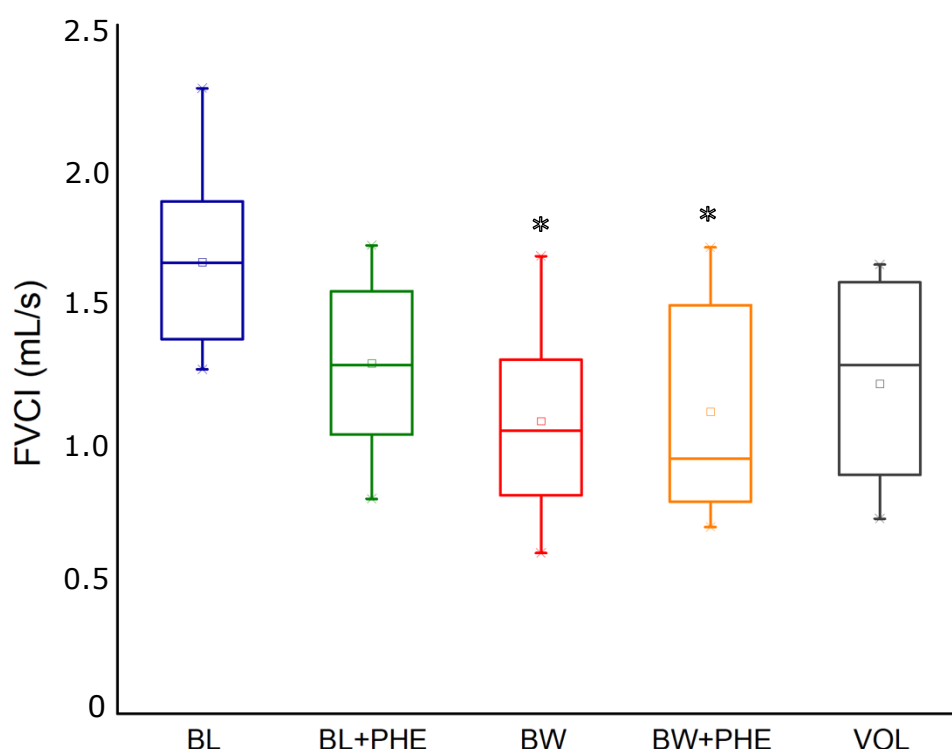


Figura 13. Se aprecia los cambios en el flujo de Vena Cava Inferior (FVCI) durante el estado basal (BL), basal con la infusión de fenilefrina (BL+PHE), luego de la hemorragia (BW), infusión de fenilefrina durante la hipovolemia (BW+PHE) y luego del aporte de coloide (VOL). valor $p < 0.05$ vs BL *

El rango de la caja representa los percentiles 25 y 75, se expresa la media como el cuadrado sin relleno y la mediana como la línea central. Las líneas en los extremos son los valores máximos y mínimos.

En la Tabla 2 se representan las modificaciones del tono vasomotor en las distintas etapas hemodinámicas. Las RVS fueron superiores con significancia estadística durante la infusión de PHE respecto al basal y durante BW+PHE respecto a VOL. La complacencia se mantuvo reducida durante las etapas BL+PHE, BW y BW+PHE respecto al basal.

Tabla 2. Componentes del tono vasomotor en estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL).

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
RVS x 10³ (dyn.s/cm⁵)	2.6 ± 0.7 &#	4.9 ± 1.9	4.0 ± 1.2	5.2 ± 1.4	3.7 ± 1.2 #
C x 10⁻² (mL/mmHg)	2.8 ± 0.6	1.5 ± 0.7 *	1.9 ± 0.7 *	1.3 ± 0.5 *	2.0 ± 0.4
Ea_{din}	0.81 ± 0.36	0.64 ± 0.45	1.05 ± 0.49	0.87 ± 0.50	0.81 ± 0.36

* vs BL $p < 0.05$ // & vs BL+PHE $p < 0.05$ // # vs BL+PHE

RVS: resistencias vasculares sistémicas. C: complacencia. Ea_{din}: elastancia dinámica.

Los componentes del tono vasomotor se modificaron con las etapas experimentales. La RVS fueron superiores durante la infusión de PHE en ambas condiciones de volemia respecto a BL. La complacencia se vio reducida significativamente respecto al basal durante los tiempos con PHE y durante la hemorragia.

En la Tabla 3 se representan los cambios en los índices dinámicos durante las etapas experimentales. El mayor valor de ambos índices se produjo durante BW, siendo diferente al resto de las etapas. La infusión de PHE produjo un descenso significativo de la VPP respecto a BL.

Tabla 3. Índices dinámicos invasivos en estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL).

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
VPP %	6.7 ± 2.9	2.3 ± 1.6 *	12.3 ± 5.4 @	5.1 ± 2.4	6.3 ± 3.3
VVS %	7.6 ± 1.4	5.1 ± 2.4	12.6 ± 3.9 @	6.2 ± 3.6	8.3 ± 3.8

* vs BL p<0,05 // @ BW p<0,05 //

VPP: Variación de presión de pulso. VVS: variación de volumen sistólico.

Los índices dinámicos durante la BW fueron estadísticamente distintos al resto de las etapas. También hubo un descenso significativo durante la infusión de PHE en etapa basal para la VPP. Se representa el comportamiento de los índices dinámicos y de la Eadyn frente a la hemorragia (Figura 14) y comparando ambas situaciones de volemia respecto al vasopresor (Figura 15). Posteriormente durante la etapa VOL los índices se mantienen dentro del rango de normalidad.

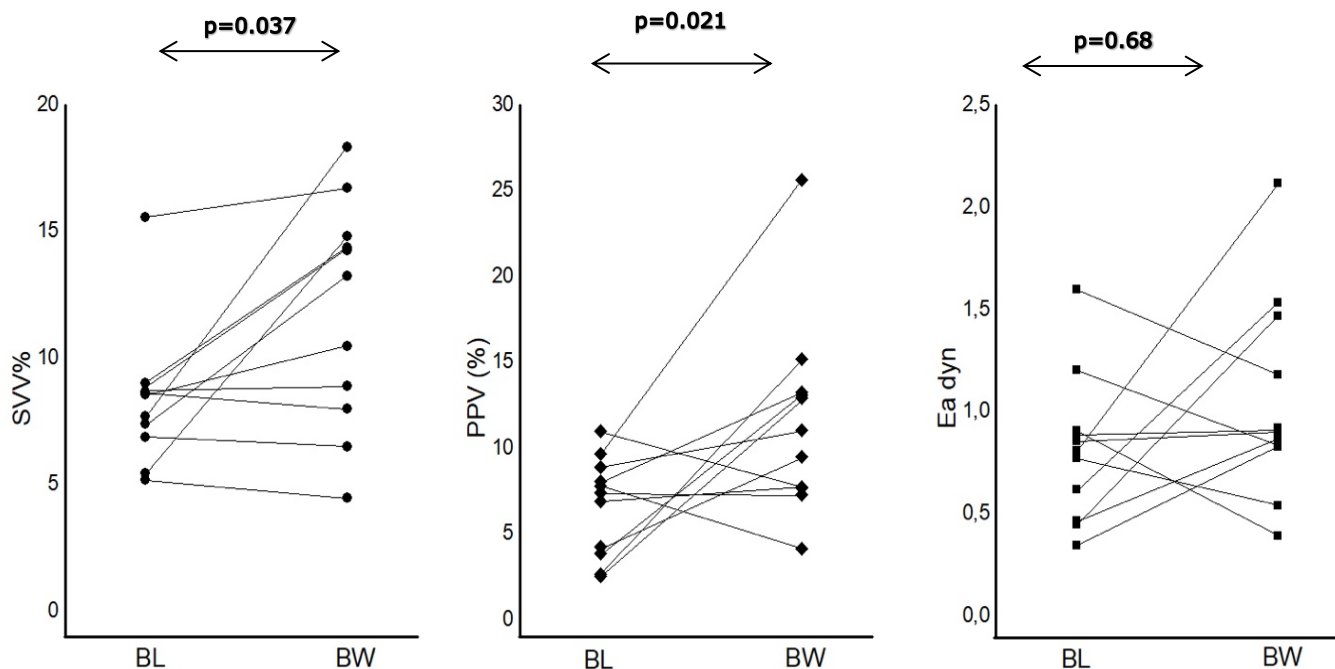


Figura 14. Comportamiento de los índices dinámicos y la elastancia dinámica frente a la hemorragia.

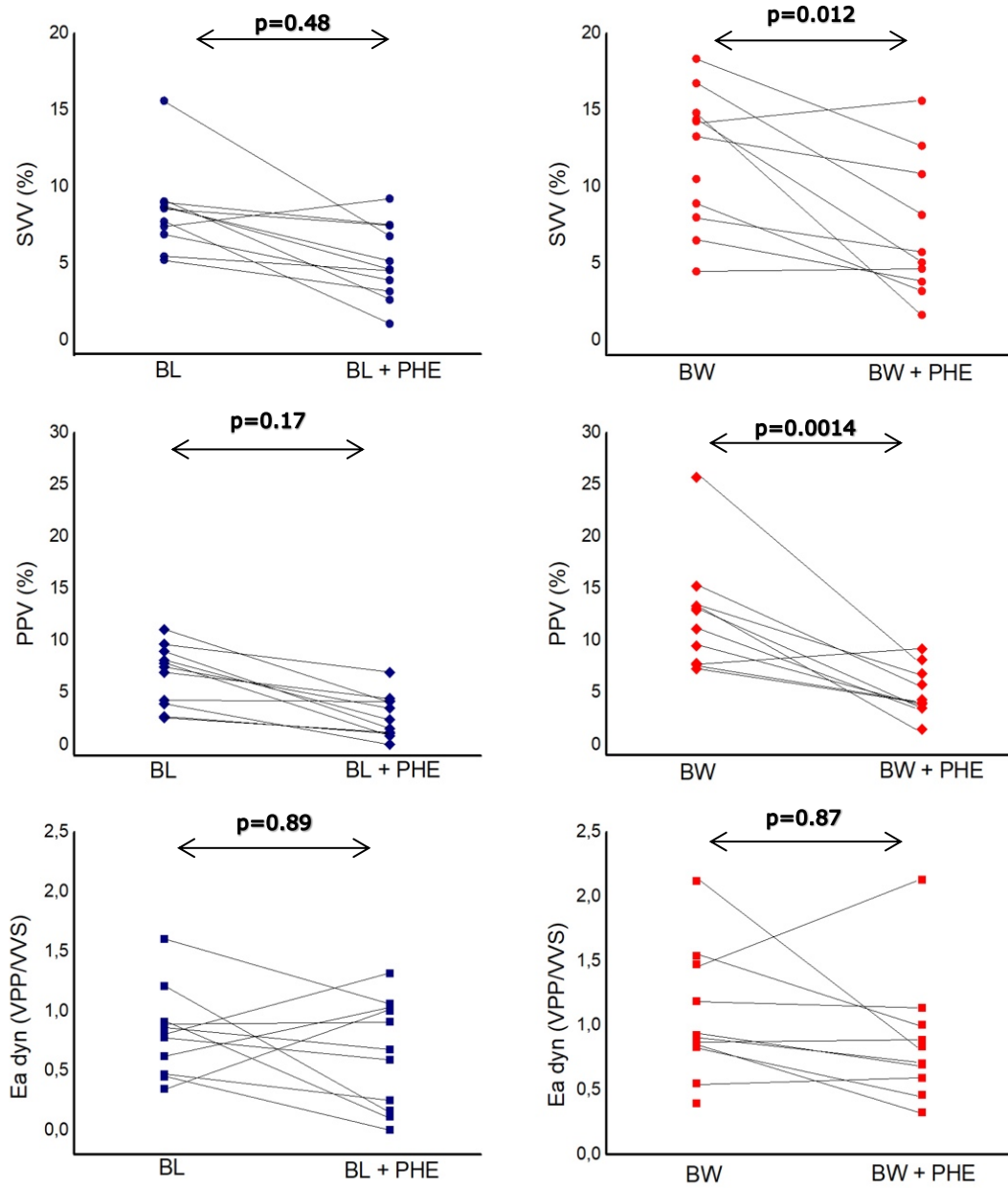


Figura 15. Comportamiento de los índices dinámicos y la elastancia dinámica frente a la infusión de fenilefrina en estado basal (azul) e hipovolemia (rojo).

Resultados respiratorios

En la Tabla 4 se resume el comportamiento del CO₂ y las variables respiratorias obtenidas gracias a la VCap, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las mismas.

Tabla 4. Cambios en la cinética de eliminación del CO₂ a través de VCap durante estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL). N=11.

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
VT (mL)	20.4 ± 1.5	21.8 ± 2.7	20.5 ± 2.1	20.8 ± 1.7	20.5 ± 2.2
VD_{phys} (mL)	6.8 ± 0.5	7.0 ± 0.9	6.6 ± 0.4	6.5 ± 0.7	6.4 ± 0.9
VD_{aw} (mL)	6.2 ± 0.7	6.3 ± 0.7	6.0 ± 0.6	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.4
VD_{alv} (mL)	0.64 ± 0.39	0.71 ± 0.55	0.76 ± 0.33	0.72 ± 0.44	0.69 ± 0.31
VD_{Bohr}	0.34 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.05	0.29 ± 0.07
VD_{Enghoff}	0.50 ± 0.08	0.48 ± 0.08	0.48 ± 0.13	0.49 ± 0.13	0.45 ± 0.12
VD_{E-B}	0.16 ± 0.08	0.16 ± 0.06	0.16 ± 0.10	0.17 ± 0.10	0.23 ± 0.19
PetCO₂ (mmHg)	36.5 ± 2.5	35.1 ± 3.6	33.6 ± 4.9	35.2 ± 4.7	35.9 ± 4.7
PalvCO₂ (mmHg)	32.2 ± 2.0	31.5 ± 3.5	30.3 ± 4.6	32.3 ± 4.9	29.7 ± 6.7
PECO₂ (mmHg)	21.3 ± 2.0	21.2 ± 2.2	20.4 ± 3.1	22.0 ± 3.4	22.8 ± 5.5
VCO₂ (mL/min)	18.1 ± 2.5	19.2 ± 2.7	16.5 ± 2.2	18.7 ± 3.3	17.8 ± 3.8
VCO₂ breath	0.62 ± 0.11	0.67 ± 0.11	0.59 ± 0.07	0.66 ± 0.11	0.64 ± 0.14
VCO₂ br/VT (10⁻²)	3.0 ± 0.5	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.5
VM (L/min)	0.57 ± 0.05	0.62 ± 0.09	0.57 ± 0.04	0.59 ± 0.6	0.57 ± 0.08
VM/VCO₂	33.7 ± 5.1	33.4 ± 4.2	34.0 ± 4.1	32.4 ± 4.8	32.6 ± 4.1

VT: volumen corriente. VD_{aw}: espacio muerto de vía aérea. VD_{Bohr}: espacio muerto fisiológico. VD_{Enghoff}: índice de ineficiencia. PACO₂: presión alveolar de CO₂. PECO₂: presión espiratoria media de CO₂. VCO₂: volumen exhalado de CO₂ minuto. VCO₂br/Vt: cociente volumen CO₂ espirado en un ciclo respiratorio/VT. VM: volumen minuto. VM/VCO₂: equivalente de CO₂.

Los principales índices de cinética respiratoria del CO₂, PetCO₂ y VCO₂, no presentaron diferencias significativas durante las etapas. Se observa un descenso durante la etapa BW donde sus valores son menores. No hubo correlación entre los índices dinámicos ni los parámetros de cinética del CO₂.

Respecto al comportamiento del VD_{ALV} sus valores fueron menores durante la etapa basal y máximos frente a la hemorragia. Disminuyó luego del aporte de geloplasma. No hubo diferencias significativas entre las etapas.

En la Tabla 5 se representa el comportamiento de los principales índices de la cinética del CO₂ como lo son la PetCO₂ y el VCO₂ según sus cambios porcentuales al comparar las principales etapas hemodinámicas. Al contrastar el cambio de volemia inicial dado por la hemorragia (BL vs BW) se observa un descenso en la eliminación de CO₂. La comparación en la hipovolemia hemorrágica con la infusión posterior de fenilefrina (BW vs BW+PHE) se presenta mayor eliminación de CO₂. Considerando ambos estados de volemia bajo infusión de PHE (BL+PHE vs BW+PHE), se observa gran variabilidad de los datos sin una tendencia clara. Comparando el estado de hipovolemia, luego del aporte de geloplasma (BW vs VOL) se presenta un incremento en la eliminación del CO₂ para ambas variables. Se representan los porcentajes de cambio en el end-tidal (Figura 16-A) y de la eliminación minuto (Figura 16-B) para cada una de las comparativas descritas.

Tabla 5. Cambios comparativos en la cinética de eliminación del CO₂ en las principales etapas experimentales medida a través de VCap. Cambio de volemia por hemorragia (BL vs BW), infusión de fenilefrina durante la hipovolemia (BW vs BW+PHE), ambas condiciones de volemia durante infusión de fenilefrina (BL+PHE vs BW+PHE) y el cambio de volemia por la administración de fluido coloide (BW vs VOL).

	BL vs BW	BW vs BW+PHE	BL+PHE vs BW+PHE	BW vs VOL
ΔPetCO_2 (%)	-10.0 ± 12.7	4.1 ± 9.0	0.5 ± 11.1	8.3 ± 16.1
ΔVCO_2 (%)	-10.2 ± 6.5	9.2 ± 11.6	0.2 ± 14.8	6.5 ± 18.8

ΔPetCO_2 : Variación de la presión end-tidal CO₂. ΔVCO_2 : Variación de la eliminación minuto

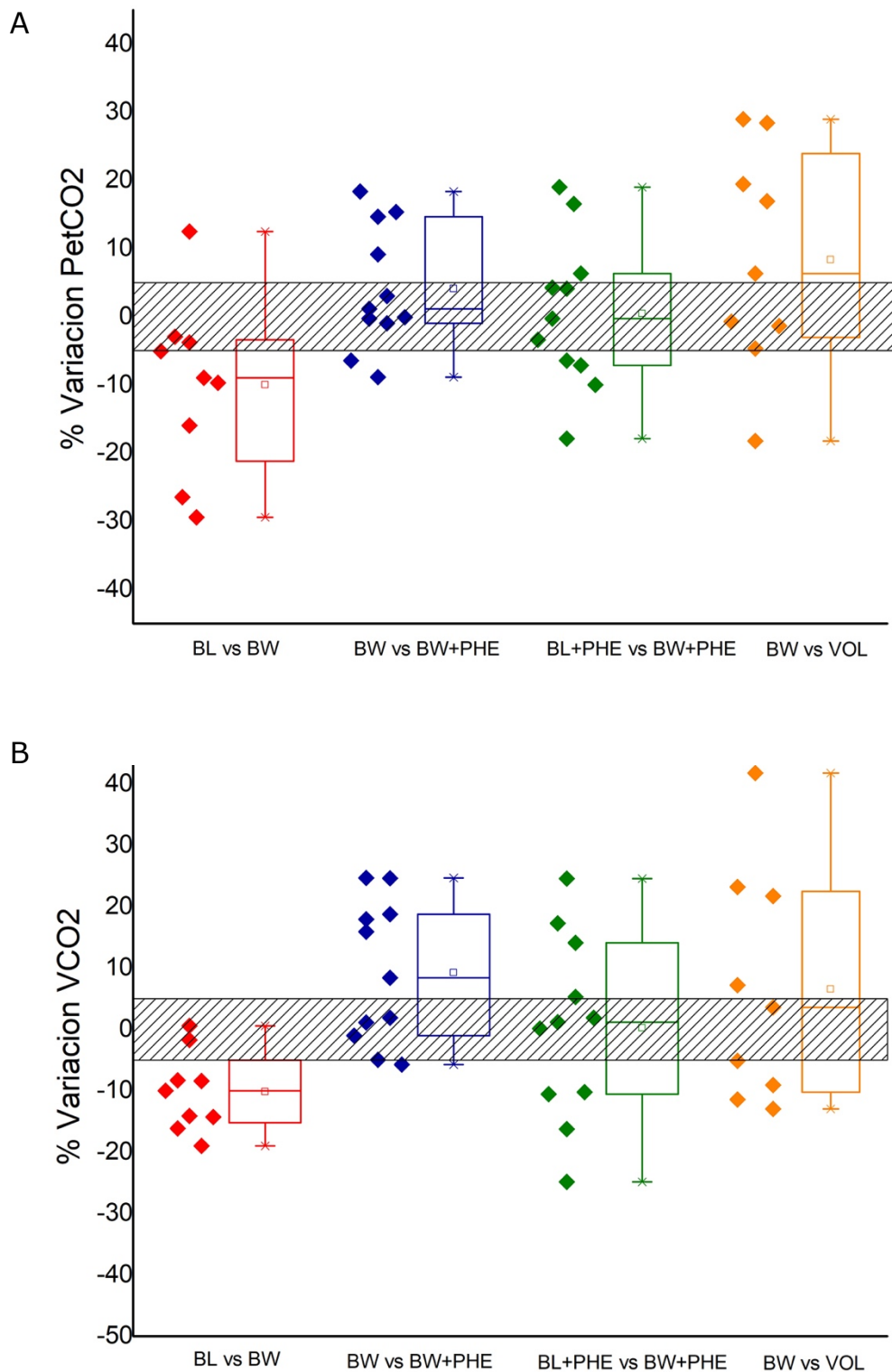


Figura 16. Diagramas de caja donde se representan las variaciones de la presión end-tidal de CO₂ (PetCO₂) y de la eliminación minuto (VCO₂) de manera porcentual en distintos tiempos hemodinámicos. Basal respecto a hipovolemia (rojo), hemorragia con posterior infusión de fenilefrina (azul), ambos tiempos con infusión de fenilefrina (verde) y luego de la resucitación con geloplasma (naranja). El rectángulo en negro delimita el sector donde la variación se encuentra en una zona gris ($\pm 5\%$) (22). El cálculo fue realizado:

$[(\text{Etapa Final} - \text{Etapa Inicial}) / \text{Etapa Inicial}] * 100 = \% \text{ Variación}$. Ejemplo: $[(\text{VCO}_{2\text{BW}} - \text{VCO}_{2\text{BL}}) / \text{VCO}_{2\text{BL}}] * 100$

El rango de la caja representa los percentiles 25 y 75, se expresa la media como el cuadrado sin relleno y la mediana como la línea central. Las líneas en los extremos son los valores máximos y mínimos. * $p < 0.05$ BL vs BW.

Analizamos los efectos de la infusión de PHE sobre los índices dinámicos y sobre los parámetros del CO₂ espirado. Se agruparon entonces las etapas en dos según se describe: BL, BW y VOL (PHE-) versus BL+PHE y BW+PHE (PHE+).

Los índices dinámicos mantuvieron una correlación lineal positiva moderada durante las distintas etapas hemodinámicas, debilitándose con la infusión de PHE. En los estados PHE- ($r = 0.65$, $p < 0.01$) y durante la infusión PHE+ ($r = 0.5$, $p < 0.05$). Se realizó una regresión lineal en ambas circunstancias con un valor $R^2 = 0.42$ para PHE- y $R^2 = 0.22$ para PHE+ (Figura 17).

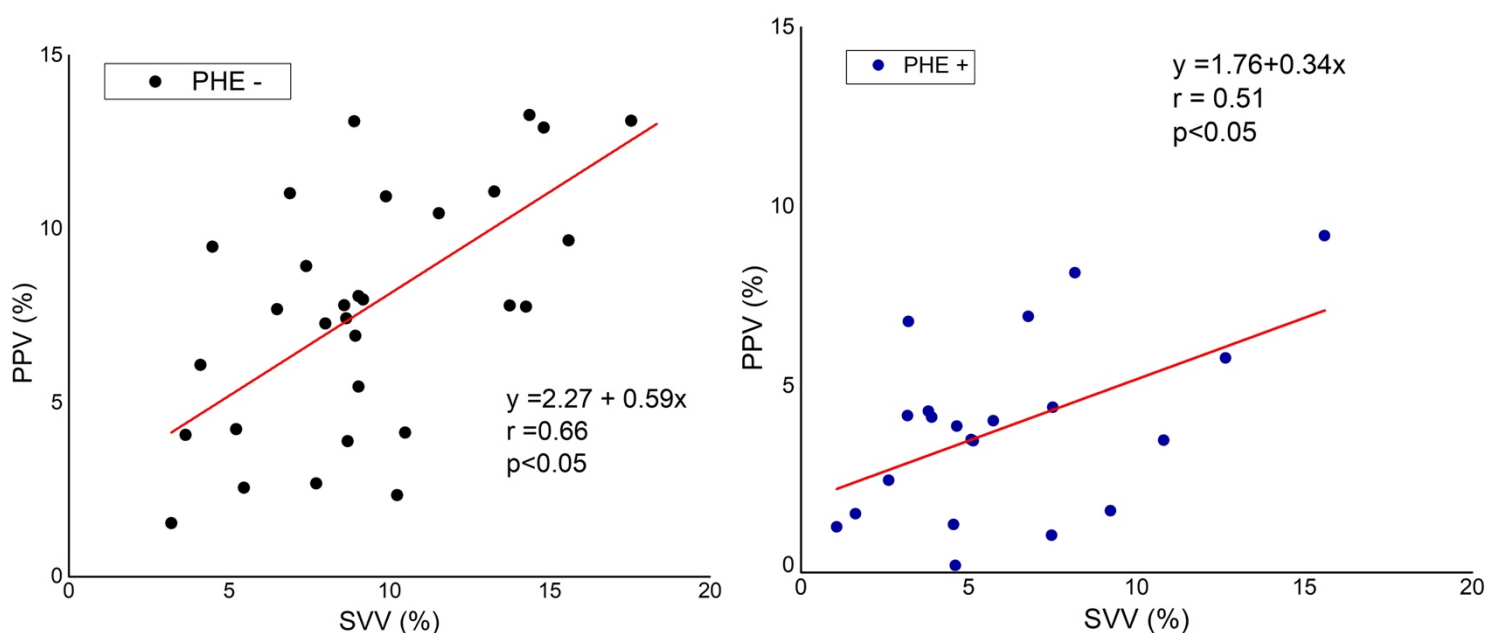


Figura 17. Regresión lineal simple entre los índices dinámicos (VVS y VPP) agrupando las etapas hemodinámicas según la presencia o no de fenilefrina (PHE).

Los índices de cinética del CO₂ presentaron durante PHE- una correlación moderada entre el FAo con la PetCO₂ ($r = 0.53$, $p < 0.05$) y débil con el VCO₂ ($r = 0.42$, $p < 0.05$). El coeficiente de determinación tuvo un valor $R^2 = 0.25$ para PetCO₂ y $R^2 = 0.16$ para VCO₂. Frente a la infusión PHE+ se pierde la correlación. (Figura 18).

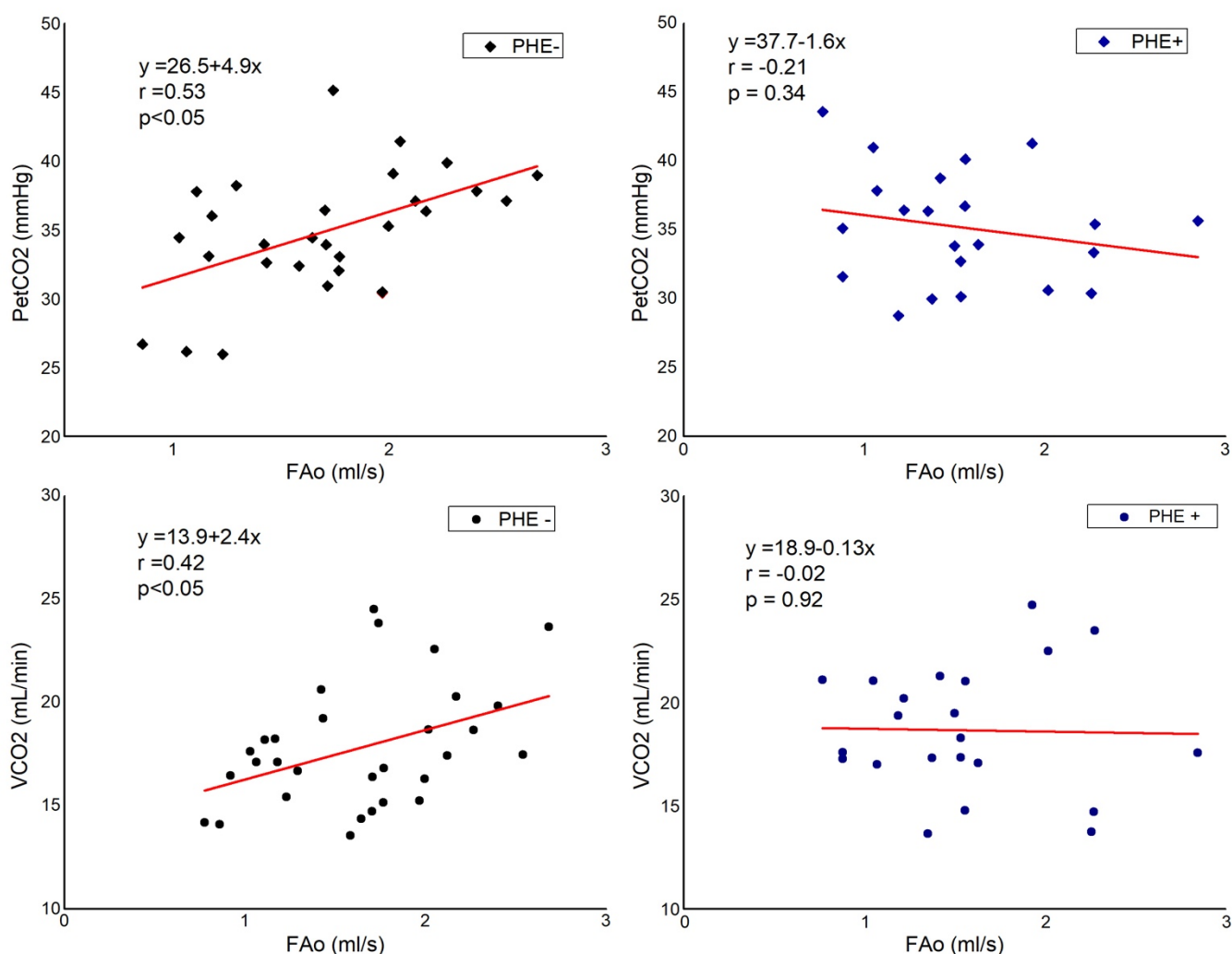


Figura 18. Regresión lineal simple entre los índices respiratorios de cinética del CO₂, presión end-tidal (PetCO₂) y eliminación en un minuto (VCO₂) con respecto al flujo Aórtico (FAo) agrupando las etapas hemodinámicas según la presencia o no de fenilefrina (PHE).

El CvCO₂ en sangre total se correlaciona con el VCO₂ en todos los estados hemodinámicos indistintamente de la infusión de PHE. En PHE- ($r = 0.55$, $p < 0.05$) y PHE+ ($r = 0.6$, $p < 0.05$). Entre ambas rectas de regresión no se presentaron diferencias significativas (Figura 19). No hubo correlación con el FVCI en ninguno de los dos grupos.

No hay diferencias en la capacidad de transportar CO₂ al dividir los estados hemodinámicos según la volemia (BL y BL+PHE vs BW y BW+PHE). La relación entre las presiones parciales y los contenidos de CO₂ tanto arteriales como venosos presenta una correlación lineal moderada en estado basal ($r = 0.55$, $p < 0.05$) e hipovolemia ($r = 0.61$, $p < 0.05$) (Figura 20). No hay diferencias entre ambas pendientes.

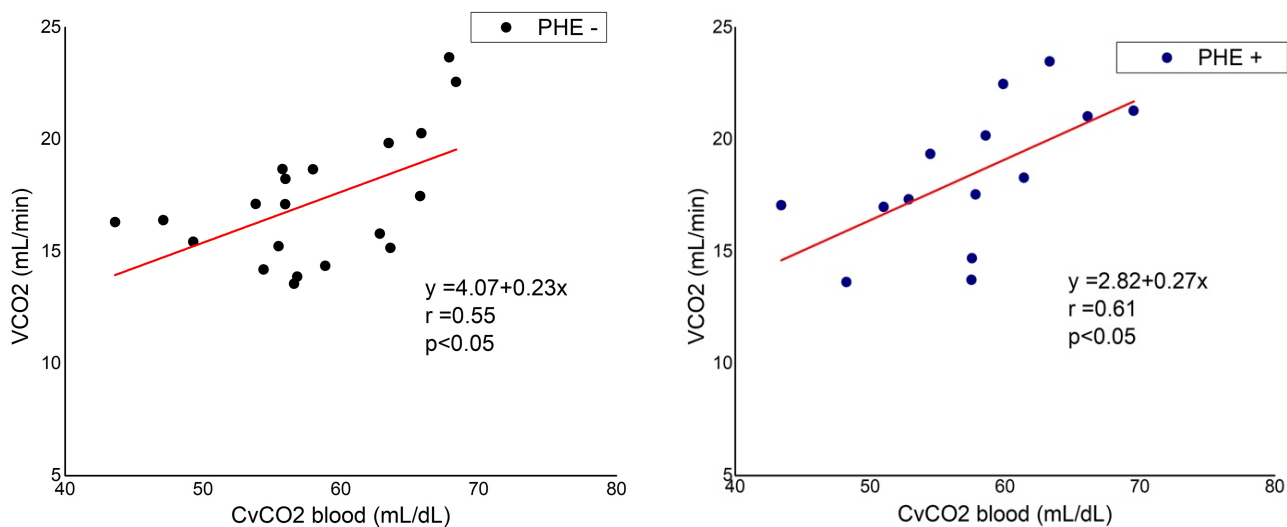


Figura 19. Correlación lineal simple entre el contenido venoso de CO₂ en sangre total (CvCO₂ blood) y la eliminación en un minuto (VCO₂) según la infusión de fenilefrina o no.

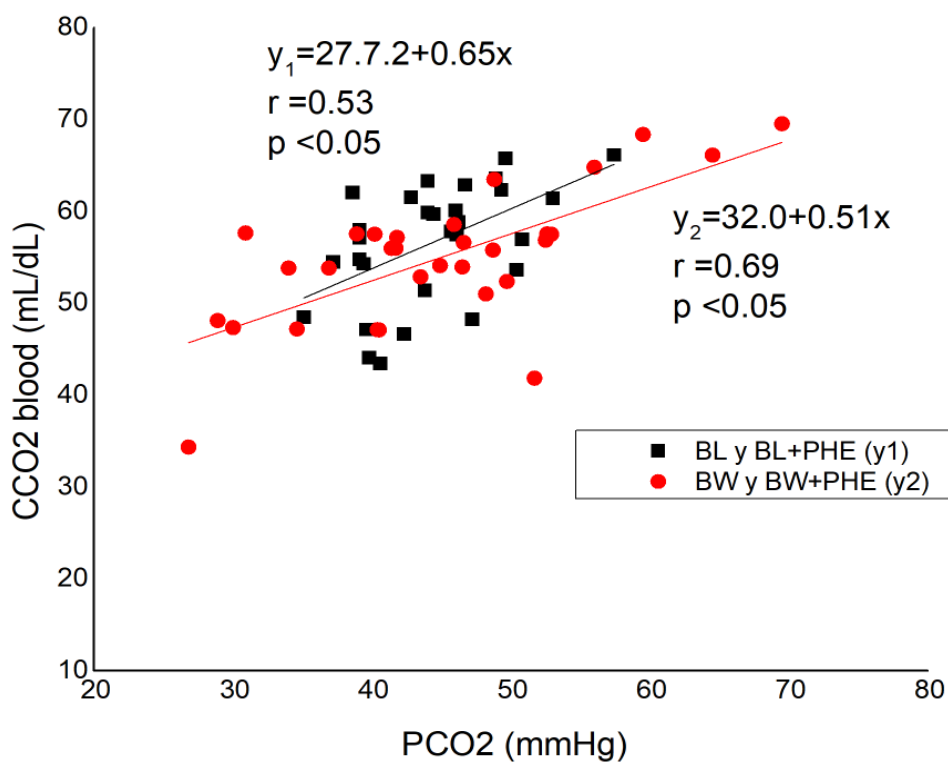


Figura 20. Correlación lineal simple entre la presión parcial y el contenido en sangre total de CO₂ tanto para territorio arterial como venoso. En el gráfico se representa el análisis según el estado de volemia, en negro estado basal y en rojo hipovolemia.

En la Tabla 6 se describe el análisis de los gases mediante gasometría arterial y venosa central. Se produjo un descenso significativo en la PvO₂ durante BW respecto al estado BL. La SvO₂ presentó el mismo comportamiento. La Hb fue menor durante la etapa VOL respecto al resto. Los CaO₂ y CvO₂ fueron menores durante la VOL respecto a BL, BL+PHE y BW para el arterial y BL, BL+PHE para el venoso.

Tabla 6. Cambios en los parámetros derivados del CO₂ y O₂ a través de la gasometría arterial y venosa central durante estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL).

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
PaCO₂ (mmHg)	42 ± 4	42 ± 8	42 ± 11	45 ± 11	42 ± 8
PvCO₂ (mmHg)	45 ± 6	47 ± 7.4	48 ± 9	51 ± 11	48 ± 9
Pv-aCO₂ (mmHg)	3.8 ± 2.2	4.8 ± 1.4	6.5 ± 3.8	7.1 ± 3.1	6.2 ± 2.3
Pa-etCO₂ (mmHg)	6.2 ± 5.8	6.6 ± 5.4	11.0 ± 8.8	10.0 ± 9.5	7.2 ± 5.3
PaO₂ (mmHg)	185 ± 12	184 ± 20	165 ± 31	165 ± 30	172 ± 25
PvO₂ (mmHg)	60 ± 8	55 ± 10	47 ± 8 *	49 ± 8	51 ± 12
SaO₂ (%)	99.9 ± 0.2	99.9 ± 0.2	99.8 ± 0.4	99.6 ± 0.8	99.8 ± 0.4
SvO₂ (%)	90.2 ± 3.5	85.1 ± 7.4	75.7 ± 10.3 *	79.5 ± 8.3	78.7 ± 13.1
Hb (g/dL)	10.6 ± 1.0	11.1 ± 1.1	10.3 ± 0.5	10.1 ± 0.8	8.9 ± 1.1 ^
CaO₂ (mL/dL)	14.7 ± 1.4 ^	15.4 ± 1.5 ^	14.3 ± 0.8 ^	14.0 ± 1.2	12.5 ± 1.4
CvO₂ (mL/dL)	13.3 ± 2.0 ^	13.2 ± 2.1 ^	10.9 ± 1.5	11.1 ± 1.4	9.8 ± 2.0
CaCO₂ plasma (mL/dL)	61.6 ± 7.8	60.7 ± 6.8	58.4 ± 8.9	61.3 ± 7.7	58.6 ± 8.6
CaCO₂ total (mL/dL)	56.8 ± 7.5	55.7 ± 6.4	53.9 ± 8.4	56.6 ± 7.2	54.6 ± 8.3
CvCO₂ plasma (mL/dL)	64.0 ± 9.9	63.3 ± 8.3	63.3 ± 7.7	63.2 ± 8.5	62.2 ± 6.9
CvCO₂ total (mL/dL)	58.7 ± 10.1	57.4 ± 7.4	57.3 ± 6.3	56.3 ± 7.2	55.3 ± 3.4
PaO₂/FiO₂	462 ± 29	461 ± 50	413 ± 78	413 ± 74	430 ± 63

vs BL* p<0.05 // vs VOL^ p<0.05

PaCO₂ y PvCO₂: presión arterial y venosa central de CO₂. Pa-etCO₂: gradiente arterial y espirado final CO₂. Pv-aCO₂: gradiente veno-arterial de CO₂. PaO₂ y PvO₂: presión arterial y venosa de O₂. Hb: hemoglobina. SaO₂ y SvO₂: saturación arterial y venosa central de O₂. CaO₂ y CvO₂: contenido arterial y venoso central de O₂. CaCO₂ y CvCO₂: contenido arterial y venoso central de CO₂ tanto en plasma como sangre total. PaO₂/FiO₂: índice de oxigenación arterial.

Respecto al gapCO₂ no hubo correlación con el FAo en ninguna de las etapas experimentales. En los estados PHE- se observó una correlación moderada entre el gapCO₂ y ambos índices dinámicos, SVV (r =0.59, p<0.01) y PPV (r =0.49, p<0.01).

Resultados metabólicos

En la Tabla 7 se muestran las modificaciones metabólicas durante las distintas etapas hemodinámicas, no se observaron diferencias significativas entre las mismas.

Tabla 7. Cambios en las variables metabólicas a través de la gasometría arterial y venosa central durante estado basal (BL), basal bajo infusión de fenilefrina (BL+PHE), hemorragia (BW), hemorragia bajo infusión de fenilefrina (BW+PHE) y luego de la administración de fluido coloide (VOL).

	BL	BL+PHE	BW	BW+PHE	VOL
Temperatura (C)	37.9 ± 0.9	37.9 ± 0.7	38 ± 0.8	38.2 ± 0.6	38.5 ± 0.7
pH arterial	7.41 ± 0.05	7.40 ± 0.06	7.38 ± 0.08	7.38 ± 0.08	7.37 ± 0.06
pH venoso	7.38 ± 0.04	7.37 ± 0.05	7.37 ± 0.05	7.33 ± 0.05	7.34 ± 0.06
HCO₃- art (mEq/L)	26.4 ± 3.4	25.9 ± 2.9	24.8 ± 3.7	25.8 ± 3.4	24.8 ± 3.1
HCO₃- ven (mEq/L)	27.3 ± 4.1	26.9 ± 3.6	27.75 ± 3.8	26.7 ± 3.8	25.9 ± 3.1
Bass excess	1.79 ± 3.85	1.40 ± 2.95	-0.02 ± 3.30	0.67 ± 3.06	-0.01 ± 2.72
Lactato (mmol/L)	3.3 ± 1.3	3.3 ± 1.3	3.8 ± 1.2	3.6 ± 1.3	3.6 ± 0.6

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

En este capítulo analizaremos los principales resultados experimentales hemodinámicos y del CO₂ con su cinética en las distintas etapas con un enfoque tanto respiratorio como metabólico.

Se analizó en un modelo in vivo de hemorragia aguda en conejos con incremento del tono vasomotor el comportamiento de los índices dinámicos y los parámetros de cinética del CO₂ a través de capnografía volumétrica, gasometría arterial y venosa central.

Los índices dinámicos se comportaron según lo esperado, con incremento durante la etapa de hemorragia y descenso luego del aporte vasopresor, produciendo una normalización de los valores hemorrágicos por la fenilefrina. En concordancia se produjeron cambios en el tono vasomotor, en el gasto cardíaco y el retorno venoso asociados a la infusión del fármaco.

Los índices de cinética de CO₂ lograron identificar los cambios de volemia, capacidad que se perdió durante la infusión de PHE. Durante la hipovolemia, los efectos de la PHE produjeron un incremento en la eliminación de CO₂.

Análisis hemodinámico

Índices dinámicos

El valor de los índices dinámicos, sobre todo VPP y VVS, radica en que han demostrado ser buenos predictores de respuesta a la fluidoterapia, lo cual fue comprobado en distintos escenarios clínicos (unidades de cuidados intensivos, block quirúrgico y postoperatorio inmediato). Sin embargo, presentan limitaciones lo cual exige una adecuada selección de los pacientes. En el escenario perioperatorio suelen presentarse las condiciones para su uso, a diferencia de las unidades de cuidados intensivos (66). Surge la necesidad de valorar otras herramientas que puedan emplearse en dichos escenarios siendo la capnografía, especialmente la volumétrica, de interés por la valiosa información de monitoreo del estado metabólico, respiratorio y hemodinámico que aporta sobre los pacientes críticos.

El incremento del tono vasomotor, terapéutica de uso diario en la práctica clínica en cuidados intensivos, es una de las limitantes demostradas de los índices dinámicos (16). La infusión de fenilefrina (un agonista del receptor $\alpha 1$ -puro, PHE) “normaliza” sus valores luego de la hemorragia, llevando estos índices a valores similares a los basales sin producirse cambios aparentes en la volemia.

En este modelo experimental, con el cometido de alterar la volemia y lograr que los animales de estudio se encuentren en un estado “respondedor” a fluidos, se realizó la extracción de sangre. La hemorragia aguda (15% de la volemia) resulta en hipovolemia absoluta, evidenciado por una disminución significativa del VS y del FAo, próximo al 20%. De acuerdo a lo esperado, los índices dinámicos aumentaron luego de la hemorragia ($p < 0.05$) a valores por encima de su punto de corte establecido para identificar la respuesta a la administración de fluidos. La VVS se correlacionó con su subrogante VPP ($r = 0.71$, $p < 0.05$).

Luego de la administración de PHE, los índices retornan a valores concordantes con el estado basal, ocasionando “enmascaramiento” de la hipovolemia ($p < 0.05$). Este fenómeno se debió principalmente a un aumento agudo del tono vasomotor y no a incrementos en la precarga, lo cual presumimos por el aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) ($p < 0.05$), disminución de

la complacencia arterial (C) ($p < 0.05$) y descenso de la elastancia arterial dinámica (Ea_{dyn}), sin evidencia de modificaciones en el retorno venoso.

El registro del GC y del retorno venoso fueron realizados con el método de referencia (sonda de flujo ultrasónico) midiendo directamente los flujos aórtico y cava de manera instantánea con un alto grado de precisión ($\pm 1\%$ a 2%). Por lo tanto, pudimos estimar el VS y la VVS con un alto grado de certeza y nos permitió utilizar la VVS como el índice dinámico de referencia (107). El tono vasomotor aumentado y los estados hiperdinámicos afectan los resultados de otras tecnologías como el Doppler esofágico y el análisis del contorno de pulso, disminuyendo la precisión de las medidas, sin considerar el propio error del dispositivo.

La terapia vasoconstrictora y su efecto sobre los índices dinámicos de precarga fue descrito por Nouira y cols. En su trabajo observaron que la noradrenalina induce un aumento significativo del GC y VS durante la hipovolemia severa con una disminución concomitante de la VPP. Proponen como mecanismo el reclutamiento de volumen de reserva a través del cual se podría enmascarar el déficit de volumen (71). Sin embargo, estos autores no utilizaron un método de referencia para constatar el cambio de volumen de reserva (Vu) a estresado (Ve). Por otra parte, Renner y cols. utilizaron el 'global end diastolic volume' (GEDV) estimado por el PiCCO Plus en un modelo de hemorragia animal para constatar los cambios de volumen de las cavidades cardíacas y no encontraron cambios significativos durante la infusión de noradrenalina en la hipovolemia (72). Propusieron que los efectos de la administración de vasoconstrictores van más allá de la transferencia de sangre del Vu y el índice que se ve más afectado es la VPP. Nuestros resultados concuerdan, durante la etapa BL+PHE apreciamos un descenso significativo de VPP ($p < 0.05$) lo que no sucede con la VVS. En un modelo de cerdos eurolémicos ventilados, Kubitz y cols. demuestran que la VPP se correlaciona con la VVS (sonda Doppler en flujo aórtico) pero el incremento en la presión arterial durante la infusión de fenilefrina debilita la correlación, al igual que nuestros resultados (108). Wajima y cols. en un estudio clínico desarrollado con pacientes coordinados para cirugía electiva, establecen que la hipertensión inducida con fenilefrina disminuye la VVS y la hipotensión inducida (nitroglicerina) aumenta la VVS (109).

En este trabajo, pudimos comprobar que durante la hipovolemia hemorrágica bajo infusión de PHE la capacidad de los índices dinámicos para predecir la respuesta a la administración de volumen no es aceptable. El aumento de los índices dinámicos luego del sangrado se atenuó bajo la infusión de fenilefrina. La concomitante disminución del VS también podría influir en este fenómeno. Durante la etapa de VOL y con un tono vasomotor menor al observado durante la hemorragia, los índices dinámicos se encuentran por debajo del punto de corte. Esto podría explicarse por el desplazamiento en la curva de Frank-Starling asociado al aporte de fluidos. Concomitantemente se eleva el FAo, VS y FVCI de forma modesta. Encontramos concordancia con los hallazgos previos del grupo de trabajo (16).

Discusión Ea_{dyn} y tono vasomotor

La Ea_{dyn} (VPP / VVS) es una variable resultante de la interacción del inotropismo del ventrículo izquierdo (VI) y el sistema arterial. Se correlaciona positivamente con el acople ventrículo-arterial y la eficiencia del VI y negativamente con el tono vasomotor. Otros factores que pueden incidir son la frecuencia cardíaca y la aceleración del flujo sanguíneo (110).

La primera aplicación clínica de este concepto fisiológico fue predecir el incremento en la presión arterial frente a la administración de volumen. Si las variaciones en el VS durante la VMP+ se acompañan de mayores variaciones en la PP, entonces la probabilidad de incrementar la PAM en

respuesta a la fluidoterapia es mayor (110). Monge demostró que valores de Eadyn > 0.73 predijeron el incremento de la PAM con el aporte de fluidos con una sensibilidad del 91% y especificidad del 92% (111).

Monge y cols. describen las modificaciones en la Eadyn mediante cambios aislados en la poscarga, durante la infusión de nitroprusiato y fenilefrina. Esta última produjo descenso en la Eadyn en concordancia con el trabajo de Wodack y cols. donde la PHE generó incrementos en la PAM y descensos en la Eadyn en un modelo experimental en conejos (110,112). Además, en un estudio multicéntrico Courson y cols. demostraron que el uso de vasopresores en pacientes quirúrgicos también la redujo significativamente (113).

Nuestros resultados son concordantes con los anteriormente descritos. Durante la etapa basal, al infundir PHE se produjo un descenso no significativo de la Eadyn por debajo de 0,7 planteando un efecto hemodinámico desfavorable. En esta etapa hubo diferencias en el comportamiento de los índices dinámicos con una caída de la VPP ($p<0,05$) sin cambios en la VVS. Este hallazgo coincide con otro trabajo del mismo autor donde se plantea un efecto diferencial de la PHE sobre PP respecto a VS (68). Durante la hipovolemia la Eadyn se encontró en su valor más elevado, lo cual podría explicarse por la mayor frecuencia cardíaca y menor tono vasomotor respecto a BL+PHE. El aporte vasopresor durante la hemorragia (BW+PHE) generó caída en la frecuencia cardíaca y sobre la Eadyn, manteniendo el VS igual que en la etapa de hemorragia. Ambos índices durante esta etapa se vieron afectados con normalización de los valores ($p<0,05$).

La función de retorno venoso

El 25% del volumen sanguíneo total se encuentra en el lecho esplácnico, oficiando como reservorio hemodinámico. El principal componente de resistencia son las venas hepáticas, regulado por el tono adrenérgico, el efecto α las incrementa y el β_2 las disminuye. El reclutamiento V_u a V_e se produce por contracciones de las células musculares lisas, proceso mediado por barorreceptores y vasoconstrictores como los α -agonistas. Los vasos de capacitancia venosa son más sensibles a la estimulación simpática que las arteriolas de resistencia (42).

La PHE es un α -agonista puro, incrementa la presión arterial sin mejorar necesariamente la perfusión tisular. Su efecto sobre el GC depende de las condiciones iniciales de RV, de la función ventricular y de la dosis administrada. A dosis bajas se incrementa el mismo por descarga desde la vasculatura esplácnica, seguido de descenso a mayores dosis debido al efecto venoconstrictor predominante (114).

En condiciones de normovolemia con V_u conservado y tono venoso normal, la PHE disminuye la capacitancia venosa, reclutando volumen a expensas de una mayor presión de retroceso elástico e incrementando el RV. Si el paciente se encuentra en la porción ascendente de la curva de F-S, responderá con un incremento en el GC. Rebet y cols. en pacientes quirúrgicos, plantean que la infusión de PHE en los pacientes dependientes de la precarga aumenta el retorno venoso, mientras que en los independientes el determinante en los cambios en el GC es el aumento de la poscarga (115). En este modelo experimental el RV, medido a través del FVCI con una sonda de flujo ultrasónico, se redujo en la etapa de euovolemia frente a la infusión de PHE al igual que el FAo probablemente vinculado a las altas dosis del fármaco. Tanto el VS como la FC disminuyeron. La Eadyn en dicha etapa presentó un descenso por debajo de 0,7 lo cual apoyaría el desacople ventrículo-arterial en esta condición. El efecto hemodinámico podría explicarse por el incremento en la R_{RV} y por un incremento

excesivo en la poscarga ventricular izquierda, todo ello confirmado por la mayor RVS y la caída de la C (110,116).

En condiciones de hipovolemia y/o tono adrenérgico aumentado donde el V_u está reducido, el efecto en las R_{RV} será dominante, secuestrando volumen a nivel hepático, disminuyendo el RV y el GC. Este último es el escenario más común en pacientes críticos y representa nuestro modelo experimental (42,114,117). Maas y col. proponen que en aquellos pacientes en los que la infusión de noradrenalina genera una disminución del GC, la explicación está en un descenso del retorno venoso y fundamentalmente en un descenso en la funcionalidad cardíaca secundario a un aumento en la poscarga (118). Estos datos apoyan nuestros resultados. Durante la hemorragia el VS se redujo de manera significativa respecto al basal y el RV se mantuvo disminuido a pesar del incremento en la FC. Es probable que en dicha situación no se presentará mayor capacidad de reclutamiento de V_u . La infusión de PHE durante la hipovolemia no resultó en un incremento del RV, no hubo cambios en el VS en comparación con la hemorragia y nuevamente se afectó la Eadyn con caída respecto a la etapa sin vasopresor, efecto que adjudicamos al incremento de poscarga. Durante la etapa VOL se presenta un incremento en el VS, FVCI.

Análisis respiratorio

Como se mencionó anteriormente, el VD_{Eng} sobreestima el espacio muerto fisiológico al agregar el componente por admisión venosa (EM ficticio) a la ecuación. Esta diferencia podría indicar una heterogeneidad pulmonar secundaria a regiones con bajo V/Q y shunt. El decúbito lateral durante la anestesia, así como la ventilación mecánica favorece la aparición de atelectasias y el consecuente aumento de áreas mal ventiladas que explicarían esta diferencia (119). En un estudio en niños (6.3 ± 5.6 años) mecánicamente ventilados, los valores medios de VD_{phys} y VD_{Eng} fueron similares a los valores obtenidos en el presente trabajo (0.31 ± 0.06 y 0.48 ± 0.11 , respectivamente) (120). Tanto el VD_{phys} y VD_{Eng} no sufrieron diferencias significativas en las distintas etapas experimentales.

Análisis de la ruta del CO₂

Cinética pulmonar del CO₂

La VCap es una poderosa herramienta de monitoreo que brinda información en tiempo real acerca de la ventilación y perfusión pulmonares. Los avances tecnológicos y el procesamiento de las señales digitales han permitido avanzar en la comprensión de la cinética del CO₂ (81). La ‘Ley de Fick’ aplicada al CO₂ establece que para ventilación alveolar y metabolismo constantes, las modificaciones en la eliminación del CO₂ se explican por cambios hemodinámicos en la perfusión pulmonar (75,81). Los posibles mecanismos por el cual el descenso del GC produce la caída de la PetCO₂ son un menor aporte pulmonar de CO₂ y un incremento en el espacio muerto fisiológico (31). Esto concuerda con nuestros resultados. La caída del FAo y de los parámetros de CO₂ espirado (PetCO₂ y VCO₂) durante la hemorragia se asociaron con un mayor espacio muerto alveolar. Los contenidos de CO₂ no presentaron cambios significativos entre las distintas etapas, lo que descartaría un menor aporte pulmonar de CO₂.

Los parámetros derivados del CO₂ obtenidos a través de la capnografía volumétrica no presentaron cambios significativos expresados en valores absolutos entre las distintas etapas hemodinámicas. Dado que las modificaciones del CO₂ suelen ser pequeñas y en nuestro caso el número de animales en la muestra también es pequeño, las expresamos en términos porcentuales al igual que múltiples trabajos experimentales y clínicos (22,31,33,87).

Se ha obtenido correlación entre las medidas de GC por termodilución y la capnografía volumétrica tanto en experimentación animal (30,31) como en seres humanos (32,33).

Monge y cols. describen incrementos de 2 mmHg o 5% en la PetCO₂ como significativas para identificar pacientes respondedores a fluidos luego de una prueba de levantamiento pasivo de miembros inferiores (PLR). En su estudio se compara los cambios de la PetCO₂ con los del VS estimado por ecocardiografía transesofágica (22). Monnet y cols. demostraron correlación entre la modificación Δ PetCO₂ expresado en % con las modificaciones del GC, pero no a través de valores absolutos. Esto podría explicarse debido a que la PetCO₂ depende de otros factores como el metabolismo y la ventilación alveolar (24).

Young y cols. comprobaron en pacientes con shock circulatorio y ventilación mecánica protectora que las modificaciones de la PetCO₂ y VCO₂ identificaron pacientes respondedores a través de PLR y DV. El VCO₂ demostró mayor precisión diagnóstica a través de curva ROC (23).

En nuestro modelo experimental, comparando el estado basal con la hemorragia se observa un descenso en la media de PetCO₂ en valor absoluto cercano a 3 mmHg y porcentualmente próximo al 10% lo que identifica según la evidencia una condición de respuesta a fluidos. El VCO₂ en valor absoluto no tuvo un descenso representativo pero expresado porcentualmente fue entorno al 10%. Además, entre ambas etapas se observó la caída significativa del VS ($p < 0.05$), FAo ($p < 0.05$) y del FVCI ($p < 0.05$). Tanto la PetCO₂ como el VCO₂ presentaron correlación moderada ($r = 0.51$, $p < 0.05$) con el FAo durante esta etapa ($r = 0.51$, $p < 0.05$). Isserles y cols. plantearon una relación 1:3 para las caídas porcentuales de GC respecto a PetCO₂ y VCO₂ en un modelo canino de shock obstructivo (31). Morimoto y cols. describen para valores $> 50\%$ en la caída del GC una relación de 1:2 respecto a la caída PetCO₂ (87). Shibutani y cols. al analizar dichos resultados plantean que la relación de ambas es dependiente del valor de GC, donde los valores menores acentúan la caída de PetCO₂ probablemente

vinculado a un viraje del metabolismo aeróbico al anaeróbico por caída en la DO_2 por debajo de valores críticos (33). Nuestros resultados se asemejan a los suyos, presentando como media de descenso en el FAO expresado porcentualmente próxima al 23% y para los índices de CO_2 próximo al 10%.

Asumimos desde un comienzo el VCO_2 tisular y la ventilación alveolar constantes. Esto fue avalado por los resultados experimentales que muestran a las distintas variables metabólicas y ventilatorias sin cambios significativos. La caída leve a moderada del GC podría explicar la estabilidad metabólica. No se presentó un estado de shock circulatorio, situación en la cual se esperaría compromiso abrupto del metabolismo. Al tratarse de un pulmón sano el comportamiento fue homogéneo y con escasa variabilidad durante la experimentación. Por lo antedicho, asumimos que las modificaciones del CO_2 fueron secundarias a cambios en el FAO .

En la hipovolemia se encontró correlación entre los principales parámetros de CO_2 espirado y medidas macrohemodinámicas. Podríamos concluir entonces que la capnografía permitió detectar las modificaciones del estado de volemia.

Isserles y cols. describen factores que podrían oponerse o atenuar el descenso de la $PetCO_2$ frente a caídas del GC. Primero, el incremento en la relación V_d/V_t disminuye la efectividad de la ventilación alveolar, reduce la eliminación de CO_2 desde el pulmón y tiende a incrementar la $PACO_2$. Este mecanismo no parecería estar presente en nuestro modelo debido a que la relación V_d/V_t se mantuvo prácticamente constante. Segundo, el efecto Haldane explicaría que el descenso en la $SvcO_2$ que ocurre frente a la caída del GC incrementa la capacidad de transportar CO_2 por la hemoglobina para un mismo valor de PCO_2 . En contraste, si bien la hipovolemia produjo un descenso en la PvO_2 ($p<0.05$) y $SvcO_2$ ($p<0.05$) no observamos cambios en la capacidad de transportar el CO_2 . Ello se podría explicar por un menor compromiso hemodinámico en nuestro modelo. Tercero, los depósitos alveolares de CO_2 podrían amortiguar modestamente la caída de la $PACO_2$. Por último, durante la caída sostenida del GC, la $PetCO_2$ y $PaCO_2$ inicialmente disminuyen. Luego de un tiempo se reduce el transporte de CO_2 y se acumula en los tejidos periféricos. Entonces, el CCO_2 en los tejidos periféricos y la sangre venosa se incrementa y comienza la restauración del transporte de CO_2 a los pulmones. Consecuentemente, si la caída del GC se prolonga aún más en el tiempo, el CO_2 espirado tiende al punto basal. En dicho modelo canino los autores lograron 45' de inestabilidad hemodinámica mediante la insuflación de un balón en la VCI, a los 20' aproximadamente se observaba el ascenso del CO_2 espirado por el movimiento desde los depósitos tisulares (31). Este mecanismo no aplica a nuestro modelo puesto que generamos una situación de menor compromiso hemodinámico y con poco tiempo entre las intervenciones. La poca incidencia de los factores anteriormente enumerados podría explicar porque en nuestro modelo la cinética de CO_2 identificó las modificaciones del estado de volemia.

El aumento de eliminación de CO_2 (VCO_2 y VCO_{2br}/V_t , indexado) durante la infusión de PHE, sobretodo en hipovolemia permitiría plantear una mejor eliminación del CO_2 probablemente por optimización de la relación V/Q . Comparando BW vs BW+PHE se observa un efecto predominante a la mayor eliminación de CO_2 expresado en forma porcentual con una media próxima al 9%. Al comparar intervenciones hemodinámicas, la hemorragia (BL vs BW) respecto a la infusión de PHE en hipovolemia (BW vs BW+PHE) presentaron efectos opuestos en la cinética del VCO_2 ($p<0.05$), de lo cual podríamos interpretar que la PHE mejoró el intercambio gaseoso en la condición de hipovolemia. Al contrastar el efecto de la PHE frente a las distintas condiciones de volemia (BL+PHE vs BW+PHE) observamos que existe una gran variabilidad en los resultados sin producirse cambios significativos.

El mecanismo planteado podría explicar la recuperación en la eliminación del CO₂ durante la hipovolemia y por ende, la pérdida predictiva de los índices de CO₂ en dicha situación experimental.

El efecto descrito clásicamente para la PHE sobre la vasculatura pulmonar es vasoconstrictor mediante la acción sobre el receptor alfa-1 adrenérgico, describiéndose un efecto vasodilatador menor potenciando la acción beta adrenérgica mediada por AMPc (121). Desconocemos como operaron estos dos mecanismos sobre el tono vasomotor muscular pulmonar para explicar la recuperación en el CO₂ eliminado durante la hipovolemia.

Es de destacar que, la ausencia de correlación entre los parámetros de cinética del CO₂ y los índices dinámicos podría deberse a las propias diferencias metodológicas de ambos y al diferente comportamiento evidenciado durante la experimentación.

Cinética metabólica: gapCO₂

En las etapas hemodinámicas del modelo no se produjeron cambios significativos respecto a ninguna de las variables metabólicas (pH, HCO₃⁻, Hb, T y lactato). La correlación entre las presiones parciales y los contenidos de CO₂ se mantuvo en ambos estados de volemia con y sin PHE, lo que permitiría plantear la ausencia de cambios en la capacidad de transportar el CO₂. Asimismo, se puede descartar cambios en el aporte de CO₂ al pulmón debido a la ausencia de correlación entre el FVCI y el VCO₂.

Aplicando la Ley de Fick modificada como ya hemos expresado, el gapCO₂ refleja el balance entre la producción tisular y la entrega de CO₂ al pulmón, un subrogante del GC siempre y cuando las otras dos variables se mantengan estables. Estudios experimentales han demostrado el rol central del GC en el incremento del gapCO₂ (91,122,123).

La posibilidad de evaluar la respuesta a fluidos sin la medición directa del GC sería de gran ayuda en la atención de pacientes críticos. Obtener las muestras sanguíneas para análisis gasométrico es parte de la práctica habitual dado la usual colocación de catéteres venoso central y de una línea arterial para el monitoreo hemodinámico latido a latido. Además, existe evidencia que respalda la utilización de las muestras de territorio Cava Superior respecto a la Arteria Pulmonar, la cuál es menos disponible (90).

Se ha planteado un incremento en la incidencia de complicaciones postoperatorias y en la mortalidad asociadas al gapCO₂ elevado en pacientes quirúrgicos (95). Ospina-Tascón y cols. hallaron que la persistencia en valores elevados se asoció con mayor disfunción orgánica múltiple y mortalidad en pacientes sépticos (124).

El componente metabólico afecta al gapCO₂, esto explica por qué se encuentran resultados dispares dependiendo de la población en estudio. Del análisis de nuestro modelo concluimos que no hubo diferencias en cuanto al efecto Haldane en las etapas con normovolemia e hipovolemia.

En cirugía cardíaca existe evidencia contradictoria. Yazigi y cols. observaron una correlación inversa entre el gapCO₂ y el índice cardíaco luego de un desafío de fluidos (125). Por otra parte, Bouchacourt y cols. no encontraron variaciones significativas entre el gapCO₂ y el GC lo cual asociaron con los cambios metabólicos producidos durante la cirugía, la circulación extracorpórea y el postoperatorio en sus primeras horas (97). Resultados similares a los descritos por Guinot y cols. (96).

Mecher y cols. describieron una correlación negativa entre el gapCO₂ y los cambios del GC en pacientes con shock séptico luego de la resucitación (126). Nassar y cols. en la misma población concluyeron que el gapCO₂ tiene una aceptable capacidad de predecir respuesta a fluidos. La habilidad

predictora era superior en los pacientes cuyo VO_2 no se incrementaba más de un 10%, puesto que en dicha condición las modificaciones metabólicas eran significativas (98).

En un modelo hemorrágico en porcinos, Ducey y cols. observaron que, durante la instalación del shock circulatorio, la PaCO_2 descendía rápidamente y la PvmCO_2 se incrementaba, agrandando la diferencia entre ambas. Observaron que la acumulación de CO_2 en el sector venoso era muy rápida, previa a la formación de ácidos endógenos. La acumulación abrupta de CO_2 en los tejidos es equivalente al descenso en su eliminación pulmonar lo que explicaría el descenso en la PetCO_2 concomitante al incremento del gapCO_2 (88).

En este experimento no hubo diferencias significativas entre las distintas etapas, probablemente debido al bajo número de animales, el comportamiento del gapCO_2 de todos modos fue el esperado. La media presentó un incremento durante la hemorragia, superando el punto de corte de 6 mmHg y se mantuvo elevada a pesar de la infusión de PHE en dichas condiciones de carga. Esto puede explicarse por un GC que se mantuvo reducido y sin diferencias entre ambas etapas. Luego de la reposición (VOL) se produjo un descenso esperado. Las condiciones metabólicas se mantuvieron estables, el porcentaje de exanguinación logro en promedio un 23% de caída en el GC, siendo insuficiente para generar un estado de anaerobiosis.

Es de destacar que en nuestro modelo de hemorragia aguda moderada no hubo correlación significativa entre el FAo y el gapCO_2 en ninguna etapa, lo que podría explicarse por un menor compromiso hemodinámico respecto a los estados de shock circulatorio. Si se encontró una correlación directa moderada significativa entre los índices dinámicos y el gapCO_2 al comparar la etapa basal con la hipovolemia hemorrágica.

Limitaciones

Los índices dinámicos pierden su capacidad predictiva de respuesta a fluidos frente a la apertura torácica por lo tanto no obtuvimos medidas de flujo en la Arteria pulmonar (62). Dicho parámetro podría explicar los efectos de la PHE sobre la relación V/Q global.

Si bien las señales de flujo y presión arterial fueron adquiridas en la Aorta abdominal, los cambios en los índices dinámicos producidos por la PHE representan a los de todo el árbol circulatorio (16).

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

Se logró reproducir y analizar la respuesta hemodinámica, sobre el intercambio, el transporte y metabolismo de los gases respiratorios en un modelo de hemorragia aguda moderada con incremento del tono vasomotor por infusión de fenilefrina (vasoconstrictor).

Los índices dinámicos se comportaron de acuerdo a lo esperado, detectando la hipovolemia y con pseudonormalización durante la infusión de fenilefrina.

La capnografía volumétrica permitió monitorizar los cambios de volemia a través de las modificaciones tanto de la $PetCO_2$ como del VCO_2 . La presencia de fenilefrina limitó su capacidad de identificar dichos cambios, al igual que los índices dinámicos, lo que refuta nuestra hipótesis. Durante la hipovolemia la fenilefrina recupero la capacidad de eliminar CO_2 . Dado la capacidad de transporte, el aporte pulmonar de CO_2 para ambos estados (con y sin el fármaco) y la ventilación alveolar no tuvieron diferencias, este incremento probablemente se explique por modificaciones en la vasculatura pulmonar distal que resultaron en un mejor intercambio gaseoso.

Ambos parámetros de CO_2 mantuvieron correlación con el FAo durante las etapas PHE- pero no durante la infusión del vasoconstrictor. Esto probablemente se deba a que el FAo se mantuvo disminuido durante la infusión de PHE y la eliminación de CO_2 se incrementó.

No hubo correlación entre los parámetros de cinética de CO_2 y los índices dinámicos probablemente por la propia metodología de cada uno, las pequeñas diferencias en valores absolutos que presentan los parámetros del CO_2 y por el comportamiento de los mismos en las etapas experimentales.

CAPÍTULO VII: PERSPECTIVAS A FUTURO

Aplicabilidad clínica monitoreo hemodinámico: estimación del gasto cardíaco

Los métodos utilizados para calcular el GC se basan en la ley de conservación de masas, representado clásicamente por la ley de Fick que aplicada al CO₂ se expresa de la siguiente manera:

$$GC = VCO_2 / (C_{vm}CO_2 - C_aCO_2)$$

donde GC es el gasto cardíaco que al medirse a través del CO₂ espirado se refiere como el flujo sanguíneo pulmonar efectivo (GC_{FSPE}), VCO₂ como la producción de CO₂ minuto y C_vCO₂ y C_aCO₂ los contenidos venoso mixto y arterial respectivamente. GC_{FSPE} representa la porción no shunteada del GC que en condiciones fisiológicas se aproxima a la totalidad. La obtención de sangre venosa mixta presenta una limitación en la práctica clínica habitual debido a que requiere de un catéter de la arteria pulmonar.

Gracias a los avances tecnológicos se ha permitido el desarrollo de métodos basados en CO₂ para monitorizar el GC_{FSPE}. Teniendo ciertas consideraciones como un C_{vm}CO₂ constante, sustituyendo los contenidos por las presiones parciales (Ley de Henry), utilizando los valores venosos centrales (en sustitución del venoso mixto) y considerando la curva de disociación del CO₂ se ha facilitado la estimación del GC a través de la VCap. Los equipos desarrollados producen perturbaciones capaces de modificar la ventilación alveolar para inducir cambios en el VCO₂ y PACO₂ sin afectar C_{vm}CO₂ durante la medición. Se describen ciertos métodos como el capnotracking y más recientemente el capnodinámico (75,127).

Referencias bibliográficas

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53.
2. Mark PE. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* [Internet]. 2010;11(3):102–12. Available from: [10.1111/j.1778-428X.2010.01133.x%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=54908168&lang=es&site=ehost-live](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=54908168&lang=es&site=ehost-live)
3. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Vol. 8, *Annals of Intensive Care*. Springer Verlag; 2018.
4. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2642–7.
5. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1402–7.
6. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):1–11.
7. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):951–6.
8. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000–8.
9. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935–47.
10. Cecconi M, Pinsky MR. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring . Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. 2014;1795–815.
11. Mesquida J, Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, intrathoracic pressure, and cardiac contractility on variations in pulse pressure, stroke volume, and intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med*. 2011;37(10):1672–9.

12. Cannesson M. Arterial Pressure Variation and Goal-Directed Fluid Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(3):487–97.
13. Perel A, Pizov R, Cotov S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Vol. 67, Anesthesiology*. 1987. p. 498–502.
14. Renner J, Scholz J, Bein B. Monitoring fluid therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2009;23(2):159–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2008.12.001>
15. Lansdorp B, Lemson J, Van Putten MJAM, De Keijzer A, Van Der Hoeven JG, Pickkers P. Dynamic indices do not predict volume responsiveness in routine clinical practice. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):395–401.
16. Bouchacourt JP, Riva JA, Grignola JC. The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness. *BMC Anesthesiol*. 2013;13.
17. Bouchacourt JP, Riva J, Grignola JC. Pulmonary hypertension attenuates the dynamic preload indicators increase during experimental hypovolemia. *BMC Anesthesiol*. 2017;17(1):1–8.
18. B S, Z K. An atlas of capnography. Netherlands: Zeist, Kerckebosch; 1981.
19. Weingarten M. RESPIRATORY MONITORING OF CARBON DIOXIDE AND OXYGEN: A TEN-YEAR PERSPECTIVE. *J Clin Monit*. 1990;179(11):887.
20. Gravenstein J, Jaffe MB, Gravenstein N, Paulus D. Capnography. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. 488 p.
21. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: The time has come. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):333–9.
22. Monge García MI, Cano AG, Romero MG, Pintado RM, Madueño VP, Díaz Monrové JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):2–9.
23. 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>
24. 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.

25. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1475–83.
26. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010;36(9):1475–83.
27. Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon JS, Lamarche Y, Lambert J, et al. Évaluation De La Réponse Au Remplissage Avec Le Niveau De Dioxyde De Carbone Télé-Expiratoire À L'Aide D'Une Manœuvre Simplifiée D'Élévation Des Jambes: Une Étude Observationnelle Prospective. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2016;63(9):1033–41.
28. 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.
29. 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.* 2013;27(4):681–4.
30. Klein M, Minkovich L, Machina M, Selzner M, Spetzler VN, Knaak JM, et al. Non-invasive measurement of cardiac output using an iterative, respiration-based method. *Br J Anaesth.* 2015;114(3):406–13.
31. Isserles SA, Breen PH. "Can changes in end-tidal PCO₂ measure changes in cardiac output?" *Anesth Analg.* 1991;73(6):808–14.
32. Peyton PJ. Continuous minimally invasive peri-operative monitoring of cardiac output by pulmonary capnotracking: Comparison with thermodilution and transesophageal echocardiography. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(2):121–32.
33. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do Changes in End-Tidal PCO₂, Quantitatively Reflect Changes in Cardiac Output? Vol. 79, *Anesth Analg.* 1994.
34. 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.* 2017;118(3):355–62.
35. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012;18(3):256–60.

36. 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;2019.
37. Bouchacourt JP, Riva JA, Grignola JC. The increase of vasomotor tone avoids the ability of the dynamic preload indicators to estimate fluid responsiveness. *BMC Anesthesiol.* 2013;13.
38. Messina A, Bakker J, Chew M, De Backer D, Hamzaoui O, Hernandez G, et al. Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients. Vol. 10, *Intensive Care Medicine Experimental* . Springer Nature; 2022.
39. Bellamy MC. Wet, dry or something else? Vol. 97, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2006. p. 755–7.
40. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* [Internet]. 2000 Sep 1; Available from: <http://ccforum.com/content/4/5/282>
41. Messina A, Bakker J, Chew M, De Backer D, Hamzaoui O, Hernandez G, et al. Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients. Vol. 10, *Intensive Care Medicine Experimental* . Springer Nature; 2022.
42. Magder S. The use of Guyton’s approach to the control of cardiac output for clinical fluid management. Vol. 14, *Annals of Intensive Care*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
43. Messina A, Chew MS, Poole D, Calabrò L, De Backer D, Donadello K, et al. Consistency of data reporting in fluid responsiveness studies in the critically ill setting: the CODEFIRE consensus from the Cardiovascular Dynamic section of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2024 Apr 1;50(4):548–60.
44. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2019. p. 654–64.
45. Kattan E, Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Castro R, Cecconi M, Ferri G, et al. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: Secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit Care.* 2020 Jan 23;24(1).
46. Monnet X, Shi R, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness. What’s new? Vol. 12, *Annals of Intensive Care*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.

47. Kattan E, Castro R, Miralles-Aguiar F, Hernández G, Rola P. The emerging concept of fluid tolerance: A position paper. *J Crit Care*. 2022 Oct 1;71.
48. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? Vol. 316, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016. p. 1298–309.
49. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. Vol. 27, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd; 2013. p. 177–85.
50. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of Respiratory Rate on Stroke Volume Variation in Mechanically Ventilated Patients [Internet]. Vol. 110, *Anesthesiology*. 2009. Available from: <http://links.lww.com/A1001>
51. Hamzaoui O, Teboul JL. Central venous pressure (CVP). Vol. 48, *Intensive Care Medicine*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1498–500.
52. Marik PE, Cavallazzi R. Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*. 2013; Available from: www.ccmjournal.org
53. Guyton AC, Jones CE. Editorial Central venous pressure: Physiological significance and clinical implications*. Vol. 86, *American Heart Journal*. 1973.
54. Bouchacourt JP, Grignola JC. End-Expiratory Occlusion Test During Increase of Vasomotor Tone in a Rabbit Model of Hemorrhage. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58096-2>
55. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure [Internet]. Vol. 162, *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. Available from: www.atsjournals.org
56. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness A “Gray Zone” Approach [Internet]. 2011. Available from: www.anesthesiology.org.
57. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1117–24.

58. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med.* 2007 Jan;33(1):163–71.
59. Monnet X, Malbrain MLNG, Pinsky MR. The prediction of fluid responsiveness. Vol. 49, *Intensive Care Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 83–6.
60. Kim D, Son WG, Shin D, Kim J, Lee I. Effect of the respiratory rate on the pulse pressure variation induced by hemorrhage in anesthetized dogs. *J Vet Sci.* 2022;23(6).
61. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in Patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):152–7.
62. De Waal EEC, Rex S, Kruitwagen CLJJ, Kalkman CJ, Buhre WF. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med.* 2009;37(2):510–5.
63. Warltier DC, Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What Tidal Volumes Should Be Used in Patients without Acute Lung Injury? [Internet]. 2007. Available from: <http://www.asahq.org/journal-cme>
64. Juffermans NP, Rocco PRM, Laffey JG. Protective ventilation. Vol. 48, *Intensive Care Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1629–31.
65. Preau S, Dewavrin F, Demaeght V, Chiche A, Voisin B, Minacori F, et al. The use of static and dynamic haemodynamic parameters before volume expansion: A prospective observational study in six French intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016 Apr 1;35(2):93–102.
66. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, Perbet S, Zieleskiewicz L, Bart F, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: A prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth.* 2014;112(4):681–5.
67. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: Intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg.* 2011;112(1):94–6.
68. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Rhodes A, Grounds RM, et al. Effects of arterial load variations on dynamic arterial elastance: An experimental study. *Br J Anaesth.* 2017 Jun 1;118(6):938–46.

69. Putowski Z, Teboul JL, Castro R, Chemla D, Oras J, Morales S, et al. Can we reliably use pulse pressure as a surrogate for stroke volume? Physiological background and potential clinical implications for shock resuscitation. *Crit Care* [Internet]. 2025 Jun 19;29(1):249. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-025-05490-9>
70. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2339–43.
71. Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, et al. Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2339–43.
72. Renner J, Meybohm P, Hanss R, Gruenewald M, Scholz J, Bein B. Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Paediatr Anaesth*. 2009 Jul;19(7):688–94.
73. Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon JS, Lamarche Y, Lambert J, et al. Évaluation De La Réponse Au Remplissage Avec Le Niveau De Dioxyde De Carbone Télé-Expiratoire À L'Aide D'Une Manœuvre Simplifiée D'Élévation Des Jambes: Une Étude Observationnelle Prospective. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2016;63(9):1033–41.
74. Lumb AB. Carbon dioxide. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology* [Internet]. Elsevier; 2010. p. 159–77. Available from: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
75. Suarez-Sipmann F, Tusman G, Wallin M. Continuous Non-invasive Monitoring of Cardiac Output and Lung Volume Based on CO₂ Kinetics. In 2019. p. 215–29.
76. Dash RK, Bassingthwaite JB. Blood HbO₂ and HbCO₂ Dissociation Curves at Varied O₂, CO₂, pH, 2,3-DPG and Temperature Levels [Internet]. Vol. 32, *Annals of Biomedical Engineering*. 2004. Available from: <http://physiome.org/Models/GasTransport/>.
77. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: Physiological principles, measurements, and calculations. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(3):291–300.
78. Kreit JW. Volume capnography in the intensive care unit: Potential clinical applications. Vol. 16, *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2019. p. 409–20.
79. Böhm SH, Kremeier P, Tusman G, Reuter DA, Pulletz S. Foundations of Volumetric capnography: Principles of monitoring of metabolism and hemodynamics. *Anaesthesist*. 2020 Apr 1;69(4):287–96.

80. 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>
81. Sipmann FS, Giralt JAS, Tusman G. Monitoring CO₂ kinetics as a marker of cardiopulmonary efficiency. Vol. 30, *Current Opinion in Critical Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 251–9.
82. Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul JL. Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):181–9.
83. Teboul JL, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):91–3.
84. Ospina-Tascón GA. The PCO₂ gaps. In: *Lessons from the ICU*. Springer Nature; 2019. p. 173–90.
85. Ivanov SD, Nunn IF. Influence of duration of hyperventilation on rise time of PCO₂ after step reduction of ventilation. *Respir Physiol*. 1968;5:243–9.
86. Sanders A. Capnometry in Emergency Medicine. *Ann Emerg Med*. 1989 Sep 18;12:87–9.
87. Morimoto Y, Kemmotsu O, Fuyumi M, Takeyasu Y, Takahisa M. End-tidal CO₂ changes under constant cardiac output during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 1993;21(10).
88. Ducey JP, Lamiell J, Gueller G. Arterial-venous carbon dioxide tension difference during severe hemorrhage and resuscitation. *Crit Care Med*. 1992;20(4).
89. Huang H, Wu C, Shen Q, Fang Y, Xu H. Value of variation of end-tidal carbon dioxide for predicting fluid responsiveness during the passive leg raising test in patients with mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1).
90. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):818–22.
91. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000;89(4):1317–21.
92. Mahutte. Kees, Jaffe M, Sassoon C, Wong D. Cardiac output from carbon dioxide production and arterial and venous oximetry. *Crit Care Med*. 1991;19:10.
93. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in

- early resuscitation from septic shock: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014;31(7):371–80.
94. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med*. 2013 Jun;39(6):1034–9.
 95. Robin E, Futier E, Pires O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2015 May 13;19(1).
 96. Guinot PG, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Aug 1;31(4):1190–6.
 97. Bouchacourt JP, Hurtado FJ, Kohn E, Illescas L, Dubin A, Riva JA. Role of Pv-aCO₂ gradient and Pv-aCO₂/Ca-vO₂ ratio during cardiac surgery: a retrospective observational study. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*. 2023 Sep 1;73(5):611–9.
 98. Nassar B, Badr M, Van Grunderbeeck N, Temime J, Pepy F, Gasan G, et al. Central venous-to-arterial PCO₂ difference as a marker to identify fluid responsiveness in septic shock. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 99. Hummler HD, Pohlandt F, Franz AR. Pneumonia and Sepsis in Rabbits. *Crit Care Med* [Internet]. 2002;30(11):2501–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441761>
 100. Vallarino M, Quintela L, Jorge G, Lorenzo G, Nan C, Ispier M, et al. SAMAY S24: a novel wireless “online” device for real-time monitoring and analysis of volumetric capnography. *IEEE*. 2023;(45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)):1–4.
 101. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T. Do induced hypertension and hypotension affect stroke volume variation in man? *J Clin Anesth*. 2012;24(3):207–11.
 102. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):256–60.
 103. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):473–7.
 104. Siobal MS. Monitoring exhaled carbon dioxide. *Respir Care*. 2016 Oct 1;61(10):1397–416.

105. Neufeld !'2' GR, Schwardt JD, Gobran T' SR, Baumgardner JE, Aukburg SJ, Scherer PW, et al. Modelling steady state pulmonary elimination of He, SF 6 and CO 2" Effect of morphometry. Vol. 88, *Respiration Physiology*'. 1992.
106. Ream R, Schreiner M, Neff J, McRae K, Jawad A, Scherer P, et al. Volumetric capnography in children. *Anesthesiology*. 1995 Jan;82(1).
107. Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: Different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care*. 2010 Jun 10;14(3).
108. Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med*. 2008 Aug;34(8):1520–4.
109. Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T. Do induced hypertension and hypotension affect stroke volume variation in man? *J Clin Anesth*. 2012 May;24(3):207–11.
110. Monge García MI, Jian Z, Hatib F, Settels JJ, Cecconi M, Pinsky MR. Dynamic Arterial Elastance as a Ventriculo-Arterial Coupling Index: An Experimental Animal Study. *Front Physiol*. 2020 Apr 6;11.
111. García MIM, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: A validation study. *Crit Care*. 2014 Nov 1;18(6).
112. Wodack KH, Graessler MF, Nishimoto SA, Behem CR, Pinnschmidt HO, Punke MA, et al. Assessment of central hemodynamic effects of phenylephrine: an animal experiment. *J Clin Monit Comput*. 2019 Jun 1;33(3):377–84.
113. de Courson H, Boyer P, Grobost R, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, et al. Changes in dynamic arterial elastance induced by volume expansion and vasopressor in the operating room: a prospective bicentre study. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec 1;9(1).
114. Thiele RH, Nemergut EC, Lynch C. The physiologic implications of isolated alpha1 adrenergic stimulation. Vol. 113, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 284–96.
115. Rebet O, Andremont O, Gérard JL, Fellahi JL, Hanouz JL, Fischer MO. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Sep 1;33(9):638–44.
116. García MIM, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: A validation study. *Crit Care*. 2014 Nov 1;18(6).

117. Magder S. Phenylephrine and tangible bias. Vol. 113, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 211–3.
118. Maas JJ, Pinsky MR, De Wilde RB, De Jonge E, Jansen JR. Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: Interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med*. 2013 Jan;41(1):143–50.
119. Kavanagh BP, Hedenstierna G. *Fisiología y fisiopatología respiratorias*. . 8va ed. 2016.
120. Bourgoin P, Baudin F, Brossier D, Emeriaud G, Wysocki M, Jouvét P. Assessment of bohr and enghoff dead space equations in mechanically ventilated children. *Respir Care*. 2017 Apr 4;62(4):468–74.
121. Doering E, Hanson W, Reily D, Marshall C, Marshall B. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1997 Jul;87.
122. Lambalgen AA Van, Bronsveld. G C Van Den Bos W, And S, Thijst LG. Distribution of cardiac output, oxygen consumption and lactate production in canine endotoxin shock. Vol. 18, *Cardiovascular Research*. 1984.
123. Rackow E, Astiz M, Mecher C, Weil H. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med*. 1994;22(1).
124. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock [Internet]. 2013. Available from: <http://ccforum.com/content/17/6/R294>
125. Yazigi A, Abou-Zeid H, Haddad F, Madi-Jebara S, Hayeck G, Jabbour K. Correlation between central venous–arterial carbon dioxide tension gradient and cardiac index changes following fluid therapy. Vol. 13, *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2010. p. 269.
126. Mecher C, Rackow E, Astiz M, Weil M. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990;18(6).
127. Peyton PJ. Continuous minimally invasive peri-operative monitoring of cardiac output by pulmonary capnotracking: Comparison with thermodilution and transesophageal echocardiography. *J Clin Monit Comput*. 2012 Apr;26(2):121–32.



European Society of
Anaesthesiology and
Intensive Care

Volume 40 | e-Supplement 61 | June 2023
www.ejanaesthesiology.com

EJA

European Journal
of
Anaesthesiology

Euroanaesthesia 2023
The European Anaesthesiology Congress

Abstracts Programme

ISSN 0265-0215



Wolters Kluwer

The aim of this study is to further characterize the underlying immunomodulatory effects and to identify biomarkers that may predict treatment response to TPE.

Materials and Methods: After written informed consent was obtained, 53 patients in early septic shock (<24h duration) and a nor-epinephrine (NE) dose of $\geq 0.4 \mu\text{g/kg/min}$ were randomized 1:1 to receive standard of care (SOC) or SOC + one single TPE. TPE was immediately performed after randomization. Serum samples were collected at randomization and 6h post randomization. Acute-phase proteins (CRP and Pentraxin3 (PTX3), inflammatory mediators (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-2R α) and damage-associated molecular patterns (DAMPs) (cell-free DNA (cfDNA), HMGB1) were determined via multiplex analysis or ELISA.

Results and Discussion: TPE led to a significant reduction in acute-phase protein levels (CRP $p=0.0008$, PTX3 $p=0.0008$) while no difference was observed in the SOC group. TNF- α , IL-6- and IL-8-levels were significantly reduced in both groups, however no significant difference was observed between groups except for IL-2R α ($p=0.02$). cfDNA and HMGB1 levels were significantly decreased in the TPE group compared to the SOC group ($p=0.004$, $p=0.03$). Treatment responders, defined as a decrease in NE dose of $\geq 50\%$ 6h post randomization, displayed significantly increased cfDNA levels and decreased IL-8 levels compared to non-responders.

Conclusion(s): TPE is associated with the elimination of inflammatory mediators such as acute-phase proteins and DAMPs that may explain the recently observed hemodynamic improvement in septic shock patients. Increased cfDNA levels in combination with decreased IL-8 levels may represent a dual biomarker approach to predict treatment response.

09AP04-11

Ability of CO₂ kinetics parameters to predict fluid responsiveness during the increase of vasomotor tone in a rabbit model of hemorrhage

J.G. Lorenzo Godoy¹, C. Nan², L. Quintela¹, G. Jorge¹, M. Ispert¹, J.P. Bouchacourt³

¹Facultad de Medicina Udelar, Departamento de Fisiopatología, Montevideo, Uruguay, ²Facultad de Veterinaria Udelar, Departamento Hospital, Montevideo, Uruguay, ³Facultad de Medicina Udelar, Cátedra de Anestesiología, Montevideo, Uruguay

Background and Goal of Study: Volumetric capnography (Vcap) has been proposed as a novel, non-invasive tool to assess cardiac output (CO) changes and fluid responsiveness. The increase in vasomotor tone attenuates dynamic preload indicators' ability to assess fluid responsiveness. We analyzed CO₂ kinetics during hypovolemia and an increase in vasomotor tone. We hypothesized that CO₂-based parameters would predict fluid responsiveness during the increase of vasomotor tone.

Materials and Methods: 6 anesthetized and mechanically ventilated rabbits were studied during normovolemia (BL), after progressive blood withdrawal (10 mL/kg, BW), and during phenylephrine infusion (BW+PHE). Aortic (AoF) and inferior vena cava (IVCF) flows were measured through a lumbotomy incision. Central venous and abdominal aortic (AoP) pressures were measured. VCap was obtained by a CO₂ mainstream (Treaton) clipped onto a pediatric digital flowmeter sensor (Sensirion). Both signals were recorded online by a dedicated device designed in our laboratory (SAMAY S24, 200 Hz) which displayed the different CO₂ parameters.

We assessed the vasomotor tone by the total peripheral resistance (TPR=mean aortic pressure/mean AoF) and arterial compliance (C=stroke volume/pulse AoP). We estimated stroke volume, pulse pressure variations (SVV, PPV), physiological dead space (VDphys, Bohr equation), and minute ventilation to minute exhaled CO₂ ratio (MV/VCO₂).

Data was expressed by mean \pm SE. We used ANOVA with the Tukey test as post-hoc, and a P value <0.05. The study was approved by the Institutional Animal Care and Use Committee (Nº 070153-000638-20).

Results and Discussion: Baseline PPV and SVV increased significantly during hemorrhage, with a decrease in AoF and IVCF (P <0.05). PHE infusion induced a significant TPR increase and C decrease in bled animals with a significant decrease of dynamic indices.

BW condition increased MV/VCO₂ (P <0.05) and decreased VCO₂, end-tidal (PetCO₂), mean expired CO₂ (PECO₂), and alveolar (PACO₂) PCO₂ (P =0.059). PHE infusion did not change the VCap parameters compared to BW. VDphys did not change significantly beyond experimental conditions.

Conclusion(s): VCap parameters could predict fluid responsiveness during hemorrhage under increased vasomotor tone induced by PHE administration. The IVCF decrease could reduce the supply of CO₂ to the lungs, which, in turn, decreases PetCO₂, PACO₂, PECO₂, and CO₂ excretion without significant change in alveolar dead space.

09AP04-12

Remote photoplethysmography and automated capillary refill time technique for peripheral perfusion assessment between COVID-19 and Septic shock patients

M. Klibus¹, V. Eunapu¹, U. Rubins², I. Vanags³, O. Sabelnikovs¹

¹Riga Stradiņš University, Department of Clinical Skills and Medical Technology, Riga, Latvia, ²University of Latvia, Institute of Atomic Physics and Spectroscopy, Riga, Latvia, ³Riga Stradiņš University, Anaesthesiology, Reanimatology, Riga, Latvia

Background: Assessment of microcirculation during fluid resuscitation of septic shock patients mainly rely on the serum lactate level and routine clinical bed-side tests (as CRT). New techniques for evaluation of tissue perfusion have been developed -remote photoplethysmography (rPPG) and automated objective capillary refill time measurement technique (aCRT).

The Goal of Study: Was to assess changes in peripheral perfusion during fluid resuscitation using remote photoplethysmography and automated capillary refill time in ICU patients with bacterial septic shock and severe Covid-19 patients.

Materials and Methods: Patients with positive passive leg raising test (PLRT) were initially resuscitated with crystalloids (10ml/kg over 60min). Hemodynamic variables, manual capillary refill time (mCRT) and aCRT parameters (T90 -time when 90% of capillary refill is over, Tst -time when capillary refill is fully over), peripheral perfusion index (PPI) detected using rPPG were collected before and after PLRT and after volume expansion (VE)

Results and Discussion: A total of 34 patients were divided into 2 groups: COVID-19 (n=18) and bacterial septic shock (n=16). In COVID-19 mean PPI increased during PLRT by 7% (from 43 \pm 27

Premio SUMI 2023 – 2º mejor trabajo libre



Comité Organizador

Dra. Estela Olano
Presidente
Dr. Pedro Grille
Vicepresidente
Dra. Estrella Echavarría
Dr. Federico Vergá
Secretarios
Dr. Pedro Alzugaray
Tesorero
Dra. Alejandra López
Dr. Jorge Baraibar
Dra. Miryam Díaz
Dr. Juan Pablo Soto
Vocales

Montevideo, 27 de Octubre de 2023

Por la presente se deja constancia que se otorga el **Premio SUMI al Segundo Mejor Trabajo Libre**, presentado en el XVIII Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva, al trabajo sobre:

Análisis del gapCO₂ y los índices dinámicos durante la resucitación con fluidos en un modelo de hemorragia aguda con tono vasomotor aumentado.

Cuyos autores son:

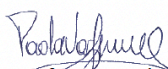
Comité Científico

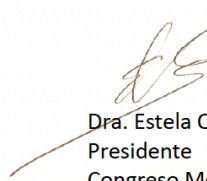
Dr. Alberto Biestro
Presidente
Dr. Arturo Briva
Dr. Gastón Burghi
Dr. Javier Hurtado
Dr. William Manzanares
Dra. Patricia Mesa
Dr. Nicolás Nin
Dra. Gloria Rieppi
Dr. Fernando Rodríguez
Dr. Héctor Telechea
Miembros

Lorenzo JG¹, Nan C², Jorge G¹, Quintela L¹, Isper M¹, Valarino M¹, Grignola JC¹, Bouchacourt JP³
1- Unidad Académica de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Udelar. 2- Departamento Hospital, Facultad de Veterinaria, Udelar. 3- Unidad Académica de Anestesiología, Facultad de Medicina, Udelar

Comité Organizador Enfermería

Lic. Enf. Esp. Paola Vázquez
Presidente
Lic. Enf. Esp. Lourdes Ferro
Vicepresidente
Lic. Enf. Esp. Carlos Amorín
Secretario


Lic. Enf. Esp. Paola Vázquez
Presidente
Congreso Enfermería


Dra. Estela Olano
Presidente
Congreso Médico

Comité Científico Enfermería

Lic. Enf. Esp. Rita Da Roza
Lic. Enf. Esp. Isabel Silva
Lic. Enf. Esp. Johanna Valecka

SAMAY S24: a novel wireless ‘online’ device for real-time monitoring and analysis of volumetric capnography

M. Vallarino¹, L. Quintela¹, G. Jorge¹, G. Lorenzo¹, C. Nan², M. Ispert¹, J.P. Bouchacourt¹, J.C. Grignola¹

¹Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas; ²Facultad de Veterinaria.

Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Abstract—Volumetric capnography (VCap) provides information about CO₂ exhaled per breath (VCO₂br) and physiologic dead space (VDphys). A novel wireless device with a high response time CO₂ mainstream sensor coupled with a digital flowmeter was designed to monitor all VCap parameters online in rabbits (SAMAY S24).

Ten New Zealand rabbits were anesthetized and mechanically ventilated. VCO₂br corresponds to the area under the VCap curve. We used the modified Langley method to assess the airway VD (VDaw) and the alveolar CO₂ pressure. VDphys was estimated using Bohr's formula, and the alveolar VD was calculated by subtracting VDaw from VDphys. We compared (Bland-Altman) the critical VCap parameters obtained by SAMAY S24 (Langley) with the Functional Approximation based on the Levenberg-Marquardt Algorithm (FA-LMA) approach during closed and opened chest conditions.

SAMAY S24 could assess dead space volumes and VCap shape in real time with similar accuracy and precision compared to the ‘offline’ FA-LMA approach. The opened chest condition impaired CO₂ kinetics, decreasing the phase II slope, which was correlated with the volume of CO₂ exhaled per minute.

Keywords—volumetric capnography, physiological dead space, airway dead space, alveolar dead space, Enghoff index.

I. INTRODUCTION

Capnography provides a noninvasive, continuous display of the fractional concentration or partial pressure of CO₂ in breathing gases during the respiratory cycle [1]. The capnogram may be recorded by mainstream or sidestream techniques and against time (Time-based capnography or time capnography -TCap-) or the expired tidal volume (Volume-based or volumetric capnography -VCap-). Sidestream capnography led to a dynamic distortion of the CO₂ concentration curve (transit time) compared with the mainstream approach regarded as a reference technique [2]. Time- and volume-based graphical presentations have a similar appearance and can be used to monitor the end-tidal pressure of CO₂ (PETCO₂). Only VCap provides information about the volume of physiologic (VDphys), airway (VDaw), and alveolar dead space (VDalv); the volume of CO₂ exhaled per breath (VCO₂br) and minute (VCO₂) [3][4]. Two critical aspects shared by all methods of VCap analysis are the accurate measurement of the alveolar PCO₂ (PACO₂), which is critical in estimating the VDphys (Bohr's formula), and the accurate determination of the location of the “airway-alveolar” interface (the limit between VDaw and alveolar tidal volume, VTalv) which allows for estimating the VDalv. Although modern mechanical ventilators have incorporated a

VCap module, it displays limited VCap parameters ‘online’, and the internal software is generally unknown. Tusman et al. have proposed a Functional Approximation of the VCap (NICO mainstream capnography, Respiromics, Wallingford, CT, USA) based on a Levenberg-Marquardt Algorithm (FA-LMA) using a custom-made MATLAB program (MathWorks, Natick, MA). They showed less bias and dispersion for calculating VDaw ‘offline’ compared to the traditional Fowler's method beyond the VCap shape [5]. They also validated the estimation of PACO₂ as the midpoint of the slope of phase III, applying the mathematical algorithm of the multiple inert gas elimination technique (MIGET) [6].

We present a novel wireless (Wi-Fi) capnograph device for real-time monitoring of a complete set of VCap parameters through a robust own-developed software without any fitting model to customize VCap shape. The purposes of this study were: 1) to provide a novel wireless ‘online’ device for real-time monitoring and analysis of VCap; 2) to use a modified Langley method to get VDaw and PACO₂; 3) to compare the modified Langley method with FA-LMA approach in anesthetized and mechanically ventilated rabbits.

II. METHODOLOGY

Ten adult female New Zealand rabbits (3.0±0.5 kg) were anesthetized (midazolam 0.5-1 mg/kg/h, fentanyl 5 µg/kg/h) and rocuronium 0.6 mg/kg/h), tracheotomized and mechanically ventilated via a cuffed endotracheal tube. The ventilator was set in the volume-controlled ventilation mode with a VT of ~7 mL/kg, end-expiratory pressure of 5 cmH₂O, a respiratory rate of 28±6 breaths/min (ensuring PaCO₂ ~40 mmHg and pH 7.35-7.44) and inspired fractional oxygen of 60%. Systemic arterial oxygen saturation was monitored and maintained above 96% (Rainbow 7 LNOP newborn sensor, Radical 7, Masimo Corporation, Irvine, CA, USA). We placed a fluid-filled catheter (20-gauge) in the left jugular vein and the right femoral artery to measure central venous pressure (CVP) and aortic blood pressure (AoP), respectively. The arterial partial pressure of oxygen and CO₂ were monitored by serial blood gas evaluation (ABL520, Radiometer, Denmark). We used a heating pad to keep the animal normothermia.

This study was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA), Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo-Uruguay in October 2019 (Ethical Committee N° 070153-000141-19). We strictly complied with the Guide for the Care and Use of Laboratory

Animals (NIH Publication N° 85-23, revised 1996), prepared by the National Academy of Sciences' Institute for Laboratory Animal Research.

A. Data acquisition and analysis

CO₂ is measured by a CO₂ mainstream, non-dispersive infrared sensor (response time ~10 msec, accuracy of ±0.2%, and resolution 0.1%) (QuRe, Treaton) clipped onto a neonatal/pediatric digital flowmeter (dead space <1 mL, accuracy of ±0.02 L/min, and resolution 5 mL/min) (SFM3400-AW, Sensirion) with a time delay about 2.5 msec (Fig.1.Top). Airway pressure (AwP) was measured by a digital pressure transducer (Honeywell HSC series). The three signals were recorded continuously with a sample rate of 200Hz by linear interpolation using a developed hardware and software wireless (Wi-Fi) connection with a laptop, tablet, or mobile phone by a web browser (SAMAY S24, SAMAY Instruments, Montevideo-URUGUAY). The device can support up to four monitors simultaneously with a storage capacity of 1536 hours of registration. Temporal airflow and the integration of the corresponding volume (compensated for body temperature and saturated water vapor pressure -BTPS-), TCap, and AwP were displayed in real-time together with the AwP-Volume and exhaled PCO₂-Volumen (VCap) loops. The device's high resolution lets us simultaneously display instantaneous calculated values for each respiratory cycle of VT (inspiratory -VCI- and expiratory -VCE- VT), peak AwP (Pmax), positive end-expiratory pressure (PEEP), respiratory frequency (FR), inspiratory (Ti) and expiratory (Te) times, and Ti:Te ratio, PETCO₂, mean alveolar partial pressure of CO₂ (PACO₂), mean expiratory partial pressure of CO₂ (PECO₂), VDphys (VD_b/VT), VDaw, and VDalv. Finally, VCO₂ and VCap slopes of phase II (SV-II) and phase III (SV-III) were obtained by the moving average of ten respiratory cycles (Fig.1. Bottom).

The VCap presents three phases corresponding to the sequential compartments from which the expired CO₂ comes. Phase I (VI) corresponds to the first part of the exhaled volume free of CO₂. Phase II (VII) corresponds to a transition phase with a rapid rise in expired CO₂ corresponding to proximal alveolar-capillary units and rapid emptying (with low time constants). Phase III (VIII) represents pure alveolar gas and corresponds to expired CO₂ from distal alveolar-capillary units and slow emptying (with high time constants). All three phases were calculated offline by FA-LMA approach and expressed as VT ratios (Fig.2) [5].

PETCO₂ and PECO₂ were calculated as the last expiratory CO₂ value immediately before the start of the next inspiration and by multiplying the expired fraction of CO₂ by the dry barometric pressure, respectively. VDaw was estimated by the volume intercept of a linear regression performed on the expiratory CO₂ volume versus exhaled volume plot (Langley method). We discarded the first 20% ascending part of the expired CO₂ to exclude the curvilinear part of the volumetric capnogram corresponding to phase II. PACO₂ was determined at the midpoint of phase III, defined at 55% of the expired CO₂ [7] [8]. The VDphys was obtained using Bohr's original formula:

$$VD_{phys} (Bohr) = \frac{(PACO_2 - PECO_2)}{PACO_2}$$

VD_{alv} was calculated by subtracting VD_{aw} from VD_{phys} [8]. VCO₂ was obtained by the product of VCO₂br (which corresponds to the area under the VCap curve) and respiratory frequency.

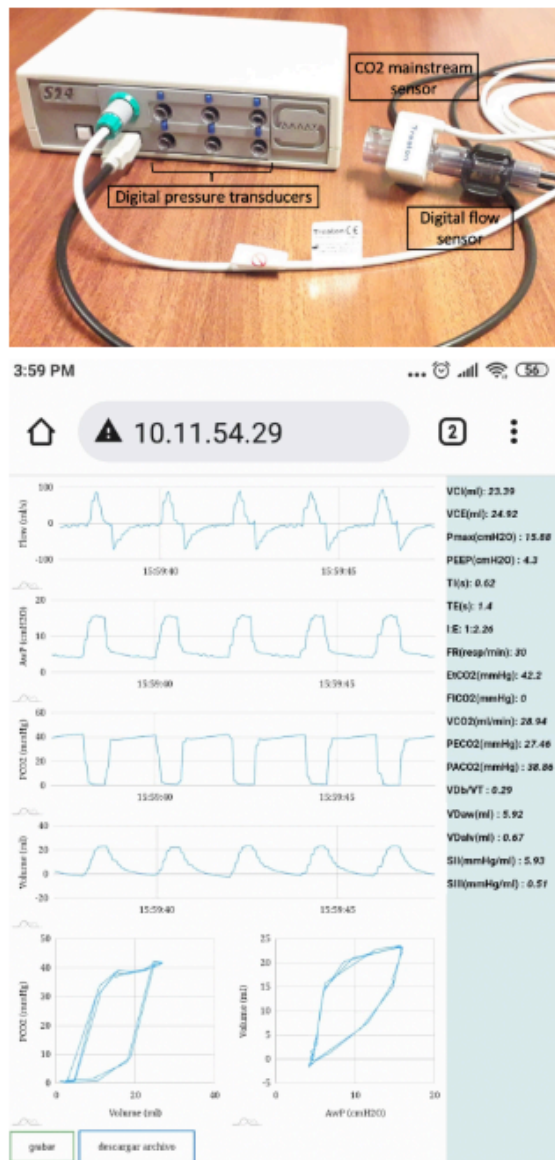


Fig.1. **Top:** SAMAY S24. **Bottom:** Online temporal signals and calculated variables monitored by S24 on an android mobile phone screen.

SV-II and SV-III were determined by fitting a linear regression line (least squares method) between ±20% of VD_{aw} and ±20% of the VCO₂ corresponding to the PACO₂, respectively. A coefficient of r ≥ 0.9 was accepted (Fig.2).

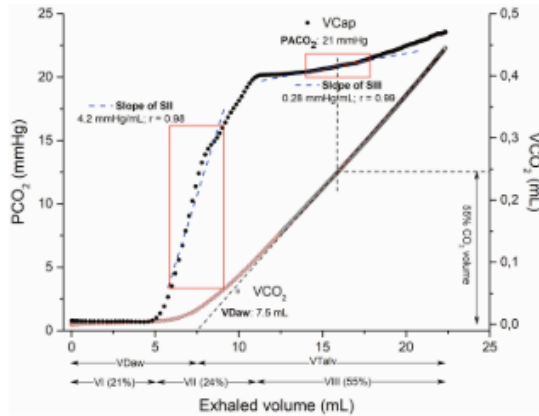


Fig.2. A representative opened chest volumetric capnogram (VCap, black circles) and the exhaled CO₂ volume versus exhaled tidal volume plot (grey circles) showing how the S24 software works. VDaw is determined by the volume intercept of a linear regression performed on the exhaled CO₂ volume versus exhaled volume plot (dotted line), and PACO₂ is estimated by the midpoint of phase III defined at 55% of the exhaled CO₂ volume (modified Langley method) [7]. The red rectangles define the range of points used for fitting the linear regression line of SV-II and SV-III slopes.

We estimated Enghoff's index (VDEng) as an index of global inefficiency of gas exchange replacing PACO₂ by the arterial partial pressure of CO₂ (PaCO₂) in Bohr's formula. VDEng adds the fiducial dead space, including the shunting and low V/Q regions of the lungs (venous admixture):

$$VD_{Eng} = \frac{(PaCO_2 - PECO_2)}{PaCO_2}$$

We also estimated the equivalent of CO₂ by minute ventilation/VCO₂ (MV/VCO₂). SV-II and SV-III were normalized by the corresponding PECO₂ (SnV-II, mL⁻¹, and SnV-III, mL⁻¹), what allowed the comparison of slopes from breaths with different CO₂ excretion rates and VT of different sizes [9] [10]. Online data were stored on a laptop using an exportable excel template to complete offline calculations. Whole CO₂ kinetics was analyzed under closed (CC) and opened chest (OC) conditions.

SV-II and SV-III were correlated with VCO₂. VDaw and PACO₂ assessment by the FA-LMA approach and the modified Langley method were compared by correlation analysis and Bland-Altman agreement analysis by calculating the bias (mean of the difference between two methods) and the 95% limits of agreement (1.96 standard deviations around the mean difference). P-value <0.05 was considered statistically significant (SPSS version 21.0.).

III. RESULTS

Table 1 shows data for dead space volumes and fractions, CO₂ kinetics, and shape-related capnography parameters during both experimental conditions. All dead spaces did not change beyond the experimental condition. However, VDEng was significantly higher than VDphys (Bohr) in both

experimental conditions, associated with a high Pa-PACO₂ gradient (14±3 and 12±4 mmHg, respectively).

The assessment of VDaw and PACO₂ showed a significant correlation between the modified Langley method and FA-LMA approach during both experimental conditions. The Bland-Altman analysis showed a negligible bias between the two methodologies for VDaw and PACO₂ estimations, and the 95% limits of agreement with FA-LMA approach were <2% (Table 2).

Opened chest condition determined a significant decrease (~11-14%) of PETCO₂, PACO₂, PECO₂, and VCO₂ despite a similar MV. Therefore, the equivalent of CO₂ was significantly impaired. The proportion of the VCap phases and the airway-alveolar interface (inflection point of SII slope) did not show significant changes (Table 1). Only the SV-II slope decreased (P <0.05) and correlated with VCO₂ (r = 0.66; P = 0.012). However, the SV-II and SV-III slopes normalized by exhaled CO₂ (PECO₂) did not show significant differences.

TABLE 1. CAPNOGRAPHY VALUES

	Closed Chest, CC	Opened Chest, OC
VT, mL	20±2	21±2
VDphys, mL	7.1±0.7	7.3±0.6
VDaw, mL	6.3±0.6	6.6±0.6
VDalv, mL	0.7±0.1	0.8±0.2
VDaw/VT, %	36±10	37±10
VDphys (Bohr)	0.36±0.02	0.35±0.02
VDEng	0.59±0.06#	0.58±0.09#
PetCO ₂ , mmHg	31±5	27±4*
PACO ₂ , mmHg	29±5	25±5*
PECO ₂ , mmHg	18±3	16±3*
VCO ₂ , mL/min	16.4±2.3	14.6±2.7*
VCO ₂ br/VT	0.028±0.004	0.024±0.003*
MV, mL/min	578±42	608±53
MV/VCO ₂	36±5	42±6*
SV-II, mmHg/mL	5.5±0.7	4.7±0.7*
SnV-II, mL ⁻¹	0.30±0.03	0.29±0.03
SV-III, mmHg/mL	0.38±0.10	0.36±0.12
SnV-III, mL ⁻¹	0.02±0.006	0.02±0.009
VI/VT, %	22±3	21±3
VII/VT, %	26±4	25±4
VIII/VT, %	51±3	54±4

Data are mean±SD; n = 10; *p<0.05 vs. Closed chest; #p<0.05 vs. VDBohr in each experimental condition (Wilcoxon signed-rank test).

TABLE 2. LINEAR REGRESSION AND BLAND-ALTMAN ANALYSIS FOR VDaw AND PACO₂ ESTIMATION OBTAINED WITH FA-LMA APPROACH AND MODIFIED LANGLEY METHOD

Variables	Regression		Bland-Altman	
	Slope	R ²	Bias	1.96 SD
VDaw, mL (CC)	1.05	0.95	0.12 (1.8%)	0.28
VDaw, mL (OC)	0.87	0.80	0.01 (0.1%)	0.66
PACO ₂ , mmHg (CC)	0.99	0.99	-0.36 (1.3%)	0.46
PACO ₂ , mmHg (OC)	0.97	0.99	-0.34 (1.4%)	0.77

Mean AoP and CVP did not change after opening the chest (57±8 vs. 50±6 mmHg and 4.3±1.6 vs. 4.0±1.5 mmHg, respectively). Neither did the PaCO₂ (43±6 vs. 37±7 mmHg) and arterial pH (7.41±0.03 vs. 7.44±0.07).

IV. DISCUSSION

SAMAY S24 device allowed monitoring of VCap-derived variables, giving complete real-time information about the CO₂ kinetics of mechanically ventilated animals. The high resolution (high response time and sampling rate with a negligible time delay between CO₂ and air flow measurements) enabled to obtain the VDaw and PACO₂ 'online' using the modified Langley approach with similar accuracy and precision compared to the 'offline' dynamic adaptive FA-LMA approach. In addition, the SV-II and SV-III slopes were obtained 'online'. In clinical settings, the design of SAMAY S24 would allow the monitoring of patients without needing each patient to be assisted by a mechanical ventilator with a VCap module.

The significant difference between VDphys (Bohr, true dead space) and VDEng would be due to the anesthesia and mechanical ventilation and explain the concomitant high Pa-ACO₂ gradient [10] [11]. The mean values of VDphys (Bohr) and VDEng were similar to the values obtained in children (6.3±5.6 yrs.) mechanically ventilated (0.34±0.12 and 0.42±0.13, respectively) [12].

Closed chest VI/VT, VII/VT, VDaw/VT, SV-II, and SV-III were higher, and VIII/VT was lower than reference values in healthy anesthetized patients (11±4%, 15±4%, 27±6%, 0.036-0.04 mmHg/mL, 0.007-0.017 mmHg/mL, and 75±5%, respectively) [10]. The morphometric of the acinar cross-sectional area could explain this VCap shape difference between rabbits and adult human beings [8]. Something similar occurs between prematurely and term-born infants, where the median (IQR) of SV-II and SV-III of the former were significantly higher compared to the latter ones, respectively (SV-II: 12.4 (10.1-19.5) vs. 6.1 (5.2-7.5); SV-III: 6.1 (5.2-7.5) vs. 0.76 (0.52-1.31) mmHg/mL) [13]. By contrast, VCO₂br/VT values observed were like to healthy subjects (0.028±0.005), which confirms the balance between efficiency of ventilation, distribution of lung perfusion, global V/Q ratio, area of gas exchange, and metabolism [8].

Opened chest impaired CO₂ kinetics, associated with decreased PETCO₂, PACO₂, and VCO₂br/VT without changes in the SV-III, ruling out a significant increase in V/Q inhomogeneity. The lower rise of phase II expired CO₂ (SV-II slope decrease) could correspond to a reduction in the V/Q ratio of the proximal alveolar-capillary units with a higher quantity of CO₂. The associated decrease in PETCO₂, PACO₂, and VCO₂br/VT without changes in the SV-III, ruling out a significant increase in V/Q inhomogeneity. The concomitant fall in the SV-II and PETCO₂ could explain the absence of significant modifications in the VCap phases and the significant correlation between SV-II with VCO₂.

The pulmonary system's resistive and/or elastic properties also affect the shape and various indices derived from the VCap. Csorba et al. showed that in mechanically ventilated patients, the SV-II is linked to the pulmonary elastic recoil [14]. Since the SV-II and SV-III slopes normalized by exhaled CO₂ did not show significant differences, we could consider the absence of significant changes in lung mechanics in the open chest condition.

As a study limitation, the device's software robustness performance was not analyzed for calculating VCap

parameters from severely deformed capnograms by pathological conditions (i.e., acute respiratory distress syndrome).

V. CONCLUSION

We presented a wireless (Wi-Fi) 'online' device using a web browser with a high resolution for real-time monitoring a complete set of VCap-derived parameters and supporting up to four digital monitors (tablet, mobile phone, laptop). Although the SAMAY S24 device is compatible with pediatric and adult (Sensirion SFM3300-AW) use, the capnograph's high response time (10 msec), low apparatus dead space (<1 mL), and software sampling rate (200 Hz) should overcome the technical limitations to monitor exhaled CO₂ in newborn patients [15].

ACKNOWLEDGMENT

This work was financed by CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica); Universidad de la República.

REFERENCES

- [1] P. Kremer, S. H. Böhm, and G. Tusman, "Clinical use of volumetric capnography in mechanically ventilated patients," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 34, no. 1, pp. 7–16, 2020.
- [2] A. L. Balogh et al., "Capnogram slope and ventilation dead space parameters: Comparison of mainstream and sidestream techniques," *Br. J. Anaesth.*, vol. 117, no. 1, pp. 109–117, 2016.
- [3] J. W. Kreitz, "Volume capnography in the intensive care unit: Physiological principles, measurements, and calculations," *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 16, no. 3, pp. 291–300, 2019.
- [4] S. Verscheure, P. B. Massion, F. Verschuren, P. Damas, and S. Magder, "Volumetric capnography: Lessons from the past and current clinical applications," *Crit. Care*, vol. 20, no. 1, pp. 1–9, 2016.
- [5] G. Tusman, A. Scandurra, S. H. Böhm, F. Suarez-Sipmann, and F. Clara, "Model fitting of volumetric capnograms improves calculations of airway dead space and slope of phase III," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 23, no. 4, pp. 197–206, 2009.
- [6] G. Tusman, F. S. Sipmann, J. B. Borges, G. Hedenstierna, and S. H. Böhm, "Validation of Bohr dead space measured by volumetric capnography," *Intensive Care Med.*, vol. 37, no. 5, pp. 870–874, 2011.
- [7] G. Murias, L. Blanch, and U. Lucangelo, "The physiology of ventilation," *Respir. Care*, vol. 59, no. 11, pp. 1795–1807, 2014.
- [8] R. S. Ream et al., "Volumetric capnography in children," *Anesthesiology*, vol. 82, pp. 64–73, 1995.
- [9] B. Babik, Z. Csorba, D. Czövek, P. N. Mayr, G. Bogáts, and F. Peták, "Effects of respiratory mechanics on the capnogram phases: importance of dynamic compliance of the respiratory system," *Crit. Care*, vol. 16, no. 5, 2012.
- [10] G. Tusman et al., "Reference values for volumetric capnography-derived non-invasive parameters in healthy individuals," *J. Clin. Monit. Comput.*, vol. 27, no. 3, pp. 281–288, 2013.
- [11] G. Tusman, F. S. Sipmann, and S. H. Böhm, "Rationale of dead space measurement by volumetric capnography," *Anesth. Analg.*, vol. 114, no. 4, pp. 866–874, 2012.
- [12] P. Bourgoin, F. Baudin, D. Brossier, G. Emeriaud, M. Wysocki, and P. Juvet, "Assessment of bohr and enghoff dead space equations in mechanically ventilated children," *Respir. Care*, vol. 62, no. 4, pp. 468–474, 2017.
- [13] T. Dassios, P. Dixon, E. Williams, and A. Greenough, "Volumetric capnography slopes in ventilated term and preterm infants," *Physiol. Meas.*, vol. 41, p. 055001, 2020.
- [14] Z. Csorba et al., "Capnographic Parameters in Ventilated Patients: Correspondence with Airway and Lung Tissue Mechanics," *Anesth. Analg.*, vol. 122, no. 5, pp. 1412–1420, 2016.
- [15] G. Schmalisch, "Current methodological and technical limitations of time and volumetric capnography in newborns," *Biomed Eng Online*, vol. 15, no. 104, pp. 1–13, 2016.