



## ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO OBSERVACIONAL

Saturación Venosa Central y gradiente venosa-arterial de dióxido de carbono como predictor de mortalidad en choque séptico.

Central venous saturation and venous-arterial carbon dioxide gradient as a predictor of mortality in septic shock.

Gonzabay Campos Heinert Enmanuel<sup>1</sup>, Morán Puerta Adrián Nelson<sup>2</sup>, Hurtado Tapia Jorge Eduardo<sup>3</sup>.

Recibido: 2023-03-22 Aprobado: 2023-06-30 Publicado: 2023-06-30

### CAMBios. 2023, v.22 (1): e902

<sup>1</sup>Hospital General Monte Sinaí, Unidad de Cuidados Intensivos. Guayaquil-Ecuador

hegc\_@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3036-596X>

<sup>2</sup>Hospital IESS Quito-Sur, Unidad de cuidados Intensivos. Quito-Ecuador

adrian\_morp@hotmail.com;

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9384-2263>

<sup>3</sup>Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, Unidad de Cuidados Intensivos. Quito-Ecuador)

jorgesantiago.jh@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6256-1637>

### Correspondencia autor:

Heinert Enmanuel Gonzabay Campos

Avenida Casuarina Km 7 1/2. Guayaquil - Ecuador.

Código postal:

Teléfono: (593) 999782168

Copyright: ©HECAM

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Choque séptico, es una condición letal con varios factores patogénicos y la interpretación basada únicamente en el lactato puede llevar a conclusiones incompletas, por aquello obtener alternativas de evaluación es una meta. **OBJETIVO.** Conocer la confiabilidad de la combinación de saturación venosa central conjuntamente con el gradiente venoso-arterial de la presión parcial de dióxido de carbono como marcador de mortalidad y gravedad. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio observacional prospectivo, descriptivo. Población de 171 y muestra de 123 pacientes con choque séptico del Área de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en un periodo de tiempo de 8 meses entre noviembre-2018 hasta junio-2019 y seguimiento de 28 días. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con choque séptico según los criterios diagnósticos de Sepsis-3, acceso venoso central yugular o subclavio con la punta del catéter que se ubique en el tercio inferior de la vena cava superior, cercana a la unión de ésta con la aurícula derecha y cumplimiento de toma de gasometría venosa y arterial según el protocolo de Sepsis y Choque Séptico. Criterios de exclusión: mujer embarazada, choque hipovolémico asociado o sangrado activo, choque cardiogénico de causa no séptica, paro cardiopulmonar, falla hepática Child C, choque por vasodilatación por fármacos y ausencia de datos en las historias clínicas o bitácoras. El procesamiento de datos se realizó con el programa International Business Machines/Statistical Package for the Social Sciences Versión 22. **RESULTADOS.** Mortalidad del 37.4% en cuidados intensivos y 48% a los 28 días. Escala Sepsis related Organ Failure Assessment 11 puntos y 10 a las 48 horas. Posterior a la fase de resucitación, se dividió en 4 grupos. El grupo 1 y el grupo 4 destacaron con una mortalidad a los 28 días 63.1% y 42.4% respectivamente. Entre el grupo 4 y la población general no existió diferencia en mortalidad. En cuanto al fallo orgánico, los individuos que cumplieron la meta (Saturación venosa central >70%/ gradiente venoso-arterial de la presión parcial de dióxido de carbono < 6 mm Hg) comparado con quienes no lo hicieron presentaron una media de escala Sepsis related Organ Failure Assessment a las 48 horas de: 8.85 +/- 4.65 y 10.78 +/-4.93 respectivamente. **DISCUSIÓN.** La combinación de Saturación venosa central y la presión parcial de dióxido de carbono no es un predictor confiable de mortalidad. Pero, puede determinar la progresión de fallos orgánicos a las 48 horas.

**Palabras clave:** Sepsis; Choque Séptico; Saturación de Oxígeno; Mortalidad; Insuficiencia Multiorgánica; Indicadores de Morbimortalidad.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Septic shock is a lethal condition with several pathogenic factors and the interpretation based only on lactate may lead to incomplete conclusions, therefore, obtaining alternatives for evaluation is a goal. **OBJECTIVE.** To know the reliability of the combination of central venous saturation in conjunction with the venous-arterial gradient of partial pressure of carbon dioxide as a marker of mortality and severity. **MATERIALS AND METHODS.** Prospective, descriptive, observational study. Population of 171 and sample of 123 patients with septic shock from the Intensive Care Area of the Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín in a time period of 8 months between November-2018 to June-2019 and follow-up of 28 days. Inclusion criteria: patients older than 18 years with septic shock according to Sepsis-3 diagnostic criteria, jugular or subclavian central venous access with the tip of the catheter located in the lower third of the superior vena cava, close to the junction of the latter with the right atrium and compliance with venous and arterial blood gas sampling according to the Sepsis and Septic Shock protocol. Exclusion criteria: pregnant women, associated hypovolemic shock or active bleeding, cardiogenic shock of non-septic cause, cardiopulmonary arrest, Child C liver failure, shock due to vasodilatation by drugs and absence of data in the medical records or logs. Data processing was performed with the International Business Machines/Statistical Package for the Social Sciences Version 22 program. Mortality of 37.4% in intensive care and 48% at 28 days. Sepsis related Organ Failure Assessment scale 11 points and 10 at 48 hours. After the resuscitation phase, the patients were divided into 4 groups. Group 1 and group 4 stood out with a mortality at 28 days 63.1% and 42.4% respectively. There was no difference in mortality between group 4 and the general population. Regarding organ failure, individuals who met the goal (central venous saturation >70%/ venous-arterial gradient of partial pressure of carbon dioxide < 6 mm Hg) compared to those who did not had a mean Sepsis related Organ Failure Assessment scale at 48 hours of: 8.85 +/- 4.65 and 10.78 +/-4.93 respectively. **DISCUSSION.** The combination of central venous saturation and partial pressure of carbon dioxide is not a reliable predictor of mortality. But, it can determine the progression of organ failure at 48 hours. **Keywords:** Sepsis; Shock, Septic; Mortality; Oxygen Saturation; Mortality; Multiple Organ Failure; Indicators of Morbidity and Mortality.

### CAMBios

<https://revistahcam.iesgob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (1) Ene-Jun 2023

revista.hcam@iesgob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n1.2023.902>



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

## INTRODUCCIÓN

Sepsis, es una respuesta desregulada del huésped a la infección<sup>1</sup>. En Latinoamérica y Ecuador, se estima una incidencia de 57 por cada 1000 paciente-año, su mortalidad se encuentra entre 26-57%. Es causa de ingreso en el 33% a cuidado intensivo y ocupa 66% de camas en unidad de cuidados intensivos<sup>2-5</sup>.

A pesar de la investigación, la recuperación sigue siendo un desafío debido a su complejidad fisiopatológica<sup>6</sup>. Entonces, se puede decir que perseguir solo objetivos macro-hemodinámicos (tensión arterial, presión venosa central y gasto urinario) tiene poca fiabilidad y seguridad dado a la injuria orgánica por sobre-reanimación<sup>7-10</sup>.

Hay un creciente interés por la medición de parámetros de perfusión tisular como: lactato, saturación venosa central, gradiente venoso-arterial de presión de dióxido de carbono ( $\Delta$ -pCO<sub>2</sub>) e incluso el llenado capilar han sido utilizados como marcadores de reanimación y predictores de mortalidad<sup>6,11-13</sup>.

La Guía de Sobrevida a Sepsis 2021, recomienda al lactato como el marcador estándar, sin embargo su grado de recomendación es débil con baja evidencia<sup>13</sup>, ya que existen otros determinantes de su metabolismo no dependientes de flujo que entorpece el monitoreo y la predicción de la mortalidad<sup>13-15</sup>. Así mismo, ya se menciona la necesidad de combinar marcadores con el mismo nivel de evidencia<sup>13</sup>.

El  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> ha sido relacionado como un marcador que provee información dependiente de flujo o perfusión, sus variaciones ocurren a mayor velocidad que del lactato<sup>16-22</sup>, el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> ha sido estudiado como predictor de mortalidad observándose niveles sobre 6 mmHg que aumentan la probabilidad de muerte y su uso en conjunto con la saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>) parece ser que tiene una relación aún más fuerte<sup>17,21,23-25</sup>.

En Bejín, utilizaron la combinación de la ScvO<sub>2</sub> y el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> como parámetro de reanimación en pacientes con choque séptico, el cual encontró como dato más relevante que, en los pacientes con ScvO<sub>2</sub>  $\geq$ 70% y  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> era < 6 mm Hg la mortalidad fue tan solo del 16% y el aclaramiento de lactato (entendido como la disminución del lactato a través del tiempo), fue mayor al 10%<sup>24</sup>.

Con esta perspectiva, se planteó conocer la confiabilidad de la combinación de ScvO<sub>2</sub> conjuntamente con el  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> como marcador de mortalidad y predictor de gravedad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un trabajo observacional prospectivo descriptivo. Población de 171 y muestra de 123 pacientes con choque séptico según los criterios diagnóstico de Sepsis-3, del Área de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) en un periodo de tiempo de 8 meses entre noviembre-2018 hasta junio-2019 y seguimiento de 28 días. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con choque séptico según los criterios diagnósticos de Sepsis-3, acceso venoso central yugular o subclavio con la punta del catéter que se ubique en el tercio inferior de la vena cava superior, cercana a

la unión de ésta con la aurícula derecha y cumplimiento de toma de gasometría venosa y arterial según el protocolo de Sepsis y Choque Séptico del área de cuidados intensivos del HECAM. Criterios de exclusión: mujer embarazada, choque hipovolémico asociado o sangrado activo, choque cardiogénico de causa no séptica, paro cardiopulmonar, falla hepática Child C, choque por vasodilatación por fármacos y ausencia de datos en las historias clínicas o bitácoras.

Según los criterios planteados, 26 pacientes no cumplieron la toma de gasometría arterial y venosa según protocolo de Choque séptico y Monitoreo Hemodinámico; 9 pacientes no obtuvieron catéter venoso central yugular o subclavio que se ubique cercano al atrio<sup>26</sup>; y se descartaron 13 pacientes debido a la presencia añadida de otras patologías o incumplimiento de registro. Por tanto, este trabajo se completó con un total de 123 pacientes.

En el análisis de datos se inició con la descripción clínico-demográfica general. Posteriormente a la fase de resucitación, las variables independientes de  $\Delta$ -pCO<sub>2</sub> y la ScvO<sub>2</sub> fueron categorizadas en 4 grupos (Tabla 1) y la relacionamos con las variables dependientes que fueron mortalidad en cuidados intensivos, a los 28 días, fallo orgánico. Así como también fueron relacionadas con variables macrohemodinámicas como tensión arterial e índice cardíaco, o microdinámica como Lactato. Las herramientas estadísticas utilizadas fueron la prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas ordinales y nominales; t de student para las variables cuantitativas de distribución normal y la prueba de Man. Whitney-Wilcoxon para las variables cuantitativas de distribución anormal establecidas previamente por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Todas las medidas se realizaron con intervalo de confianza de 95% y significancia asintótica bilateral de 0,05 con la ayuda del programa International Business Machines/Statistical Package for the Social Sciences (IBM/SPSS). Versión número22.

Tabla 1. Grupos asignados.

| Grupo 1:  | Grupo 2:  |
|---|---|
| $\Delta$ -pCO <sub>2</sub> >6 y ScvO <sub>2</sub> < 70%)  | $\Delta$ -pCO <sub>2</sub> >6 y ScvO <sub>2</sub> >70%)   |
| Grupo 3:  | Grupo 4:  |
| $\Delta$ -pCO <sub>2</sub> < 6 y ScvO <sub>2</sub> < 70%) | $\Delta$ -pCO <sub>2</sub> < 6 y ScvO <sub>2</sub> > 70%) |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

## RESULTADOS

Entre los datos clínico demográficos más relevantes (Tabla 2), están: edad media de 65 años, fuente de infección fue pulmonar (44%), abdominal (32.5%) y urinaria (14%). El 48% de la población se relacionó a una infección asociada a la atención en salud. La mediana de escala Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA) fue 11 puntos. El 82% de la población tuvo la necesidad de añadir otro soporte aparte de la norepinefrina. La mortalidad general en cuidados intensivos en este trabajo fue 37.4% y 48% a los 28 días.

**Tabla 2: Datos clínico-demográficos**

| Características Clínico Demográficas. |  |
|---------------------------------------|--|
| Edad (media/Desviación Estándar)      | 64.9+/-15.6  |
| Genero                                | Masculino: 64.2% Femenino:35.8%  |
| Comorbilidades                        | Hipertensión arterial esencial: 18.7% (23)<br>Tumor sólido: 12.2% (15)<br>Diabetes mellitus: 9.8% (12)<br>Leucemia: 6.5% (8)<br>Insuficiencia cardiaca: 4.1% (5)<br>Cardiopatía isquémica: 3.3%(4)<br>ERC III-IV: 3.3% (4)<br>Enfermedad Cerebro Vascular: :3,3% (4)<br>VIH/SIDA: 2.4% (3) |
| Foco Infeccioso                       | Pulmonar: 44.7% (55)<br>Abdominal: 32.5% (40)<br>Tracto urinario: 14.6% (18)<br>Neurológico: 2.4% (3)<br>Desconocido: 4.9% (6)   |
| Tipo de infección                     | Comunitaria: 52%(64)<br>Hospitalaria: 48%(59)  |
| Score SOFA (mediana)                  | SOFA al ingreso: 11(9-13)<br>SOFA a las 48 horas: 10 (6-13)  |
| Ventilación mecánica invasiva         | 76.4% (94)   |
| Transfusiones                         | 35 % (43)  |
| Doble vasopresor                      | 33.3% (41)   |
| Terapia de Sustitución Renal          | 25.2% (31)   |
| Inotrópico                            | 10.5% (13)   |
| Días de estancia en UCI (mediana/RI). | 7 (4-15)   |
| Mortalidad en UCI (%)                 | 37.4% (46)   |
| Mortalidad a los 28 días (%)          | 48% (59)   |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Para entrar en contexto de análisis de resultados de manera independiente, se tiene en la Tabla 3, la Mortalidad según parámetros macro y micro hemodinámicos, observando la mortalidad según los objetivos del Protocolo del área de cuidados intensivos (HECAM) (Post-reanimación y evaluación 6 Horas), destacando que el acalaramiento de Lactato > 10% su mortalidad fue 25% (p= 0.0001).

**Tabla 3: Mortalidad según los parámetros macro y microhemodinámicos.**

| Mortalidad según los parámetros macro-hemodinámicos y micro-perfusión. |                |                                 |                 |             |                             |                |                       |
|--|----------------|---------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|----------------|-----------------------|
| Parámetros Macro dinámicos y micro dinámicos                           | TAM >65 mmHg   | Índice Cardiaco 3.9+/-1.9 L/min | PVC 8 – 12 mmHg | Bicarbonato | Depuración de Lactato > 10% | ScvO2 >70 %    | Delta de PCO2 <6 mmHg |
| Mortalidad en Terapia intensiva  | 34.1%          | 34.95%                          | 55.6%           | 37.7%       | 25.4% ( p:0.001)            | 34.1%          | 31.5% (0.20)          |
| Mortalidad a los 28 días   | 46.8% (p:0.46) | 43.08% ( p:0.80)                | 66.7%(p:0.12)   | 52%         | 37.3% (p:0.001)             | 43.9% (p=0.20) | 44.6% (p:0.19)        |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Análisis Mortalidad por Subgrupos. Luego de 6 horas de reanimación inicial en el Área de Cuidados Intensivos, se dividió a los pacientes en 4 Subgrupos basado en ScvO<sub>2</sub> y Δ pCO<sub>2</sub> con el objetivo de comparar los desenlaces fatales:

1. ScvO<sub>2</sub> <70% y Δ-pCO<sub>2</sub> ≥6 mm Hg
2. ScvO<sub>2</sub> ≥70% y Δ-pCO<sub>2</sub> ≥6 mm Hg
3. ScvO<sub>2</sub> <70% y Δ-pCO<sub>2</sub> <6mm Hg
4. ScvO<sub>2</sub> ≥ 70% y Δ-pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg

Sus resultados en cuanto a Mortalidad en cuidados Intensivos: Grupo 1: (10) 52.6%, Grupo 2: (8) 53.8%, Grupo 3: (8) 34.8%, Grupo 4: (20) 30.3%. Mortalidad a los 28 días: Grupo 1: 63.2% (12), Grupo 2: 53.3% (8), Grupo 3: 47.8% (11), Grupo 4: 42.4% (28). Figuras 1 y 2.



Figura 1. Mortalidad en Terapia Intensiva por Subgrupos. Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.



Figura 2. Mortalidad a los 28 días según subgrupos. Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

En la Figura 3, se observa el gráfico de Kaplan Mayer, se destaca al Grupo 1 (ScvO<sub>2</sub> < 70% and ΔPCO<sub>2</sub> ≥6) el tiempo medio de supervivencia fue de 14 días (IC 9.2- 18.8) en comparación con el grupo 4 ScvO<sub>2</sub> ≥70% and Δ-pCO<sub>2</sub> <6 mm Hg con un tiempo de 21.8 días (IC 19.6-24) prueba de Mantel Cox resultado con significancia estadística (Valor p: 0.005).

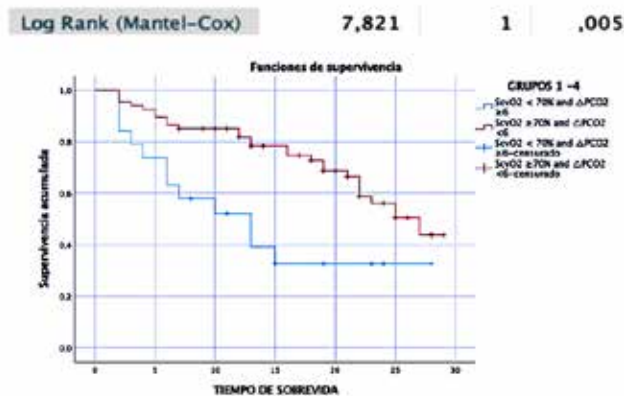


Figura 3. Kaplan Mayer de supervivencia a los 28 días Grupos 1 y 4. Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

En el análisis bi-variado de los subgrupos 1 y 4 se observó (Tabla 4), en cuanto a variables macro-dinámicas el grupo 4 alcanzó el objetivo de tensión arterial media (TAM) en el 90% en comparación con el grupo 1 quienes solo en un 73.3% (valor p: 0.01). En relación al índice cardiaco el grupo 4 tuvo mayor valor de índice cardiaco que los pacientes del grupo 1 con significancia estadística (2,96+/-0.71 L/min/m<sub>2</sub>, 4,49+/-1.81 L/min/m<sub>2</sub> valor p: 0.002). En las variables micro-dinámicas, el grupo 4 presentó mayor frecuencia de depuración de lactato sérico que el grupo 1 pero sin significancia estadística. Existió significancia estadística en los demás valores comparados entre grupos Δ-pCO<sub>2</sub> (valor p: 0.001), valor de ScvO<sub>2</sub> (valor p: 0.001) y bicarbonato (valor p: 0.02)

En relación a necesidad de soportes orgánicos no hubo diferencia. Pero en el Grupo 1, obtuvo una media de SOFA mayor que el grupo 4 con valor de p: 0.030. La mortalidad tanto en terapia intensiva como a los 28 días fue menor en el grupo 4. Pero solo se reflejó significancia estadística a los 28 días con 63,2% para el grupo 1 y 42,4% para el grupo 4 (valor p: 0.05).

Al comparar la hipótesis con el patrón de oro elegido para el estudio depuración de lactato >10 % en 6 horas, la mortalidad al alcanzar este objetivo es mucho menor tanto en terapia intensiva como a los 28 días con 25.4% (OR: 0.28) (IC:0.13-0.63 p:0.00) RAR: 29% y 37.3% (OR: 0.54) (IC:0.3 -1 p:0.03) RAR:14%. Mientras que, en relación al cumplimiento de la combinación de ScvO<sub>2</sub> y Δ-pCO<sub>2</sub> determinó una mortalidad en cuidados intensivos 30.3% (OR: 0.54; IC: 0.26-1.12) RAR: 15% con valor p:0.097 y Mortalidad a los 28 días de 42.4% (OR: 0.62; IC 0.30-1.27) RAR:12% con valor p: 0.18. Tabla 5.

En la Tabla 6 se observa diferencia estadística en el desarrollo de fallo orgánico, según la media de escala de SOFA entre los

Tabla 4. Análisis bivariado de grupos 1 y 4 luego de la reanimación.

|  | Grupo 1      | Grupo 4       | P     |
|--|--------------|---------------|-------|
| TAM >65 mmHg                             | 73.3%        | 90%           | .01   |
| PVC 8- 12 mmHg                           | 37.50        | 46.4%         | .654  |
| Índice cardiaco a las 6 horas            | 2.96+/-0.71  | 4.49+/-1.8    | .002  |
| Depuración de Lactato >10%               | 38.9%        | 54.1%         | .25   |
| Lactato a las 6 horas                    | 4.42+/-3.7   | 3.11+/-2.2    | 0.06  |
| Bicarbonato mmol/L                       | 16.43+/-4.7  | 18.973+/- 4.2 | 0.02  |
| SVcO <sub>2</sub> % a las 6 horas        | 59.67+/-7.1  | 78.48+/-5     | 0.001 |
| Delta de PCO <sub>2</sub> a las 6 horas  | 8.66+/- 2.8  | 4.65 +/- 1.37 | 0.001 |
| Necesidad de soporte adicional           | 89.5%        | 79.1%         | 0.56  |
| Ventilación Mecánica                     | 84.2%        | 77.6%         | 0.53  |
| Transfusión                              | 26.3%        | 35.8%         | 0.43  |
| TSR                                      | 26.3%        | 23.9%         | 0.82  |
| Doble vasopresor                         | 36.8%        | 26.9%         | 0.39  |
| Inotrópico                               | 15.8%        | 10.4%         | 0.52  |
| SOFA a las 48 horas                      | 11.68 +/-5.3 | 8.85 +/-4.6   | 0.03  |
| Estancia en Terapia intensiva (Promedio) | 8.58         | 11.57         | 0.21  |
| Tiempo de Defunción (Días)               | 11.11+/-7.9  | 17.85+/-8.3   | 0.02  |
| Mortalidad a los Terapia intensiva       | 52.6%        | 30.3%         | 0.066 |
| Mortalidad a los 28 días                 | 63.2%        | 42.4%         | 0.05  |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

Tabla 5. Análisis Comparativo entre patrón de oro y Grupo 4

|                                 | Mortalidad General % | Depuración de lactato >10%                        | ScvO <sub>2</sub> de ≥70% □ PCO <sub>2</sub> < 6mmHg |
|---------------------------------|----------------------|---|--|
| Mortalidad en Terapia intensiva | 37.4%                | 25.4% (OR: 0.28) (IC:0.13-0.63) (p:0.00) RAR: 29% | 30.3% (OR: 0.54) (IC:0.26-1.12) (p:0.097) RAR: 15%   |
| Mortalidad a los 28 días        | 48%                  | 37.3% (OR: 0.54) (IC:0.3 -1) (p:0.03) RAR:14%     | 42.4% (OR: 0.62) (IC:0.30 -1.27) (p:0.18) RAR: 12%   |

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.

individuos que obtuvieron ScvO<sub>2</sub> >70% / Δ-pCO<sub>2</sub> < 6 mm Hg: SOFA (media): 8.85 versus individuos que no cumplieron objetivo Escala de SOFA (media): 10.78 con valor p: 0.028.

## DISCUSIÓN

En este trabajo se observan datos clínicos-demográficos equiparables a otras poblaciones<sup>3,5,27,28</sup>. Llamó la atención que el 48% de la población se relacionó a Infecciones Asociadas a la Salud, mientras que otros trabajos es 16%<sup>29</sup>, aquello podría influir en los resultados ya que las infecciones nosocomiales se encuentra propiciadas por gérmenes más agresivos que no fueron motivo de estudio<sup>30</sup>. La Escala de SOFA observamos una mediana elevada en comparación a otros trabajos se encuentran entre 7-9 puntos<sup>28,30,31</sup>. En este mismo sentido, el 82% de la población tuvo la necesidad de añadir otro soporte, en tanto que otros trabajos registran esta necesidad hasta 62%<sup>30</sup>. Esto podría explicarse por dos razones: la primera porque el perfil epidemiológico se en-



**Tabla 6. Desarrollo de Fallo Orgánicos, de acuerdo a las metas.**

|                                 | Población General | ScvO <sub>2</sub> /Δ-pCO <sub>2</sub><br>Objetivo No Cumplido | ScvO <sub>2</sub> ≥70%<br>& Δ-pCO <sub>2</sub> <6 | p     | Depuración de Lactato < 10% | Depuración de Lactato >10% | p     |
|---------------------------------|-------------------|---|---|-------|-----------------------------|----------------------------|-------|
| Necesidad de Soporte Adicional. | 82,10%            | 87.3%   | 77.9%   | 0.328 | 91%                         | 76%                        | 0.096 |
| Ventilación Mecánica.           | 76.4%             | 76.4%   | 76.5%   | 0.98  | 87.3%                       | 77.2%                      | 0.035 |
| Transfusiones                   | 33%               | 34.5%   | 35.3%   | 0.43  | 45.5%                       | 25.4%                      | 0.025 |
| Terapia de sustitución renal    | 77.2%             | 27.3%   | 23.5.3%   | 0.63  | 30.9%                       | 23.7%                      | 0.38  |
| Doble Soporte Vasopresor        | 33.3%             | 41.8%   | 26.5%   | 0.07  | 49.1%                       | 23.7%                      | 0.005 |
| Escala de SOFA a las 48 horas.  |                   | 10.78+/-4.93  | 8.85+/-4.65                                       | 0.028 | 11.25+/-4.9                 | 8.8+/-4.3                  | 0.007 |

**Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores.**

cuentra basados bajo los conceptos de sepsis-2 y la segunda porque los perfiles epidemiológicos incluyen sepsis y choque séptico en conjunto. La mortalidad general fue ligeramente superior (> 4%) al reportado en 2018 probablemente porque al anterior registro esta basado en definiciones de sepsis-2<sup>5,32</sup>. El argumento está basado en los hallazgos de Shankar-Hari<sup>33</sup>, quien reportó una mortalidad del 30% en pacientes con hipotensión resistente a líquidos pero sin influencia de la medida del lactato mientras que la hipotensión más la influencia del lactato su mortalidad es de 42% y es como se basa el desarrollo de este trabajo<sup>33</sup>. En todo caso, la mortalidad se encuentra en los márgenes descritos por múltiples investigaciones<sup>2,3,28-31,34-37</sup>.

El trabajo tuvo como objetivo principal presentar a la combinación de ScvO<sub>2</sub> y Δ-pCO<sub>2</sub> como una alternativa en la evaluación del choque séptico y su desenlace principalmente en la fase posterior a la resucitación, porque es el momento en cual se expresa la disfunción circulatoria, sus mecanismos son más complejos y la interpretación en la práctica clínica llega ser un arte médico. Entonces, se destaca lo siguiente:

Grupo 1: En el cual no se cumplió ninguno de los objetivos, sus resultados son los más desalentadores. Este resultado tiene dos sustentos:

1. Fisiopatológico: En donde la ScvO<sub>2</sub> disminuida nos refleja deficiente transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>) que puede estar causado aún por un estado de hipovolemia, vasodilatación, depresión miocárdica o del incremento de la demanda metabólica<sup>38</sup>. El Δ-pCO<sub>2</sub> amplio podría consolidar la información de hipovolemia o depresión miocárdica asociado a la sepsis, finalizando en DO<sub>2</sub>, pero además refleja un estado de hipoxia tisular secundario a la producción excesiva de hidrógeno causada por la amplia demanda y las anomalías del flujo<sup>39-42</sup>.
2. Evidencia: existe clara evidencia que un valor de ScvO<sub>2</sub> disminuida y Δ-pCO<sub>2</sub> elevado en pacientes sépticos se asocian a desfavorables resultados<sup>22,23,43,44</sup>. Así como su combinación conjunta se registra en un mortalidad del 50% a los 28 días<sup>24</sup>.

Grupo 2: Es el grupo en cual se cumplió el objetivo de ScvO<sub>2</sub> > 70%, pero sin lograr el objetivo de Δ-pCO<sub>2</sub> y sus resultados han sido desfavorables. Esto podría interpretarse de la siguiente forma:

1. Fisiopatología: según los valores de ScvO<sub>2</sub>, podríamos interpretar que son pacientes sin DO<sub>2</sub><sup>45</sup>. Al presentar una

brecha de pCO<sub>2</sub> amplia, nos ha llevado a pensar que su trastorno fisiopatológico está envuelto en la incapacidad de la célula de aprovechar el oxígeno causado alteraciones del flujo micro-vascular, disfunción mitocondrial, reprogramación celular y fenómeno de estancamiento circulatorio que en conjunto lo podríamos llamar hipoxia citopática<sup>46-49</sup>.

2. Evidencia: Hay evidencia como los estudios ARISE, PROMISE & ProCESS no han descrito beneficio con los valores de ScvO<sub>2</sub> > 70% como también hay autores como Textoris<sup>50</sup> que reportaron que, niveles altos de saturación de oxígeno se asociaron a mayor mortalidad<sup>43,50,51</sup>. Por lo tanto, el obtener niveles óptimos de ScvO<sub>2</sub> por sí sola, no asegura un desenlace favorable, corroborado en este trabajo y la investigación de Du Wei con una mortalidad a los 28 días de 53% y 56% respectivamente<sup>24</sup>.

Grupo 3: Es un grupo en el cual se ha cumplido el objetivo de Δ-pCO<sub>2</sub>, pero la ScvO<sub>2</sub> no llegó a su objetivo. Su desenlace es mejor en comparación a los grupos 1 y 2 pero no llega ser mejor que la población general. Este evento puede explicarse porque la brecha de pCO<sub>2</sub> tiene sus limitaciones en identificar hipoxia tisular, sobre todo en los sujetos con mecanismo (fisiopatológico) de hipoxia-hipóxica, es decir aquellos sujetos que tiene concentración de oxígeno inadecuada, pero flujo preservado manifestándose clínicamente con niveles de saturación de oxígeno disminuido para compensar la demanda metabólica celular pero gradiente disminuido porque el flujo es suficiente para aclarar la brecha de CO<sub>2</sub> venoso-arterial<sup>42,52</sup>. Por aquello, existe evidencia que el Δ-pCO<sub>2</sub> con brecha estrecha disminuye la mortalidad, pero solo pocos trabajos han demostrado sea estadísticamente significativa<sup>22,23,44</sup>. En conclusión, el Δ-pCO<sub>2</sub> por sí sola no determina resultados favorables contundentemente. Comparado con estudio de Du Wei su mortalidad a los 28 días fue 50% y éste 48%<sup>24</sup>.

Grupo 4: Es el grupo donde se cumplió los objetivos de reanimación y sus resultados son favorables sobre todo mortalidad en cuidados intensivos que fue de 30% y en comparación al grupo número 1 existe una diferencia estadísticamente significativa en mortalidad. Podríamos especular que fisiológicamente este grupo no tuvo déficit en el transporte de oxígeno, sus demandas metabólicas han sido compensadas y flujo micro-circulatorio se encontró optimizado. Pero en comparación al trabajo de Du Wei, nuestra mortalidad a los 28 días fue mayor (42% vs 16%) probablemente porque el diseño de estos trabajos son distintos al estudio de Du Wei, que fue retrospectivo; la cantidad de pacientes fue mayor y la protocolización de manejo no fue estan-

darizada; además este grupo mostró que existió diferencia estadísticamente significativa entre grupo 1 pero sobretodo grupo 2 ( $ScvO_2 > 70\% / \Delta -pCO_2 < 6 \text{ mmHg}$ ) y 4 ( $ScvO_2 > 70\% / \Delta -pCO_2 < 6$ ) en donde encontraron que en el grupo 2 existió mayor uso de dopamina lo que pudo haber influenciado en el resultado según los autores<sup>24</sup>. En todo caso, hallazgos en comparación a la población general no se puede decir contundentemente que el cumplimiento de estos marcadores en conjunto determine una menor probabilidad de muerte (Mortalidad general 28 días: 48% versus 42.4% valor p: 0.18).

Al realizar el análisis de mortalidad de  $ScvO_2$  en conjunto con el  $\Delta -pCO_2$  versus Lactato, se consideró importante hablar sobre el comportamiento entre los grupos (1 y 4). Además, contrastar el aclaramiento de este biomarcador con el grupo que cumplió los dos objetivos posteriores a la resucitación.

A las 6 horas la cinética del lactato es aclarado ( $> 10\%$ ) para el grupo 1: 38%, mientras que para grupo 4 se aclaró en el 54% de los casos. Esto propició que luego de la resucitación esta diferencia sea significativa entre los grupos número 1 y 4 (4.42 versus 3.11; valor  $p=0.02$ ). Dato estadístico no menor, ya que corrobora los resultados de Du Wei.

Al comparar el Lactato con la población general y grupo 4, observamos que las personas que aclararon el lactato  $> 10\%$  su mortalidad en cuidados intensivos fue menor con un valor de  $p = < 0.05$  y con una reducción absoluta de riesgo (RAR) de 14%. Es un hallazgo secundario que determina que el aclaramiento del lactato es mejor predictor de supervivencia<sup>53-55</sup>.

La combinación entre la  $ScvO_2$  y  $\Delta -pCO_2$  en conjunto en el estudio de Du no demostró predecir fallo orgánico (Grupo 2: APACHE score: 21.8 Grupo 4: APACHE score: 19.1 valor p: 0.148) probablemente por la escala utilizada<sup>24</sup>. En tanto que, en esta investigación, si observamos diferencia significativa para los pacientes que cumplieron la meta, obtuvimos una media de SOFA media de 8.85 puntos versus 10.78 en la población que no alcanzó la meta con valor p: 0.028 y de igual forma en el análisis Subgrupo entre 1-4 si se observó diferencia entre los valores de SOFA (11.6 vs 8.85) con significancia estadística (valor p:  $< 0.05$ ) hallazgo que queda como recomendación en la práctica clínica y podría correlacionarse al trabajo de Ospina-Tascón quien observó escalas de SOFA mayores en los pacientes que presentaron  $\Delta -pCO_2$  persistentemente elevados<sup>21</sup>.

En contraste, el aclaramiento del Lactato  $> 10\%$  se asocia a un menor desarrollo de Fallo orgánico medido por SOFA (8.8 Versus 11.2) con valor p: 0.007. Así mismo lo señalan otros trabajos como el realizado por Jansen que refiere incluso hay correlación entre sub-scores como Cardiovascular, Respiratorio, Coagulación y Renal<sup>56</sup>.

## CONCLUSIONES

La combinación de  $ScvO_2$  conjuntamente con el  $\Delta -pCO_2$  no es un predictor confiable de mortalidad en pacientes adultos con choque séptico.

La combinación de  $ScvO_2$  conjuntamente con el  $\Delta -pCO_2$  es un predictor confiable de gravedad a las 48 horas en pacientes adultos con choque séptico en el Área de cuidado intensivo del Hospital Carlos Andrade Marín.

## ABREVIATURAS

HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín;  $pCO_2$ : Presión parcial de dióxido de Carbono; RAR: Reducción Absoluta de Riesgo;  $ScvO_2$ : Saturación Venosa Central;  $\Delta -pCO_2$ : Gradiente Venoso-arterial de  $pCO_2$ ;  $DO_2$ : Deficiente Transporte de Oxígeno.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

HG: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). NM: Concepción y diseño del trabajo, Recolección / obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE). JH: Revisión crítica del manuscrito, Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas. (ICMJE)

## DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

## APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

El estudio fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HECAM.

## CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 003 de fecha 2023-06-30.

## FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

## AGRADECIMIENTOS

Nuestras Familias (Heinet Gonzabay Pérez †). Al Hospital Carlos Andrade Marín que nos ha abierto las puertas para nuestra investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb;315(8): 801-810. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>

2. Silva E, Pedro MDA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLDO, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15312226/>
3. Dougnac L A, Mercado F M, Cornejo R R, Cariaga V M, Hernández P G, Andresen H M, et al. Prevalencia de sepsis grave en las Unidades de Cuidado Intensivo: Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Med Chil*. 2007 May;135(5):620-30. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872007000500010](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007000500010)
4. Salazar Coba SD, Guerrero Toapanta F, Del Pozo G. Caracterización demográfica y epidemiológica de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de los años 2014, 2015 y 2016. *Rev médica-científica CAMBIOS HACM*. 2018;17(1):21-9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-981095>
5. Ramos E, Cevallos C, Herdoíza A, Ruiz Galarza JS, Gabela Rosales MC, Betancourt Villamarín E. Perfil demográfico y epidemiológico de la sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Rev Médica-Científica CAMBIOS HCAM*. 2018;17(1):36-41. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981097/articulos-6.pdf>
6. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(12):1795-815. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25392034/>
7. Claire-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: Evaluation and management. *BMC Nephrol*. 2016;109: 17(1):1-9 Available from: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-016-0323-6>
8. Mahajan R, Peter J, John G, Graham P, Rao S, Pinsky M. Patterns of central venous oxygen saturation, lactate and veno-arterial CO<sub>2</sub> difference in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):580-586. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637957/>
9. Hernández G, Teboul J-L. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med*. 2016 Oct;42(10):1621-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27289357/>
10. Morocho JP, Martínez AF, Cevallos MM, Vasconez-Gonzalez J, Ortiz-Prado E, Barreto-Grimaldos A, et al. Prolonged Capillary Refilling as a Predictor of Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2022 Mar 26;37(3):423-9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/08850666211003507>
11. Hasanin A, Mukhtar A, Nassar H. Perfusion indices revisited. *J Intensive Care*. 2017;5(1):24. Available from: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-017-0220-5>
12. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(3):280-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22473257/>
13. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Cooper-smith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021 Nov 2;47: 1181-1247. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
14. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellini R. Stress hyperlactaemia: present understanding and controversy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Apr 2014;2(4):339-347. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24703052/>
15. 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. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(7):654-64. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2724361#:~:text=Findings%20in%20this%20randomized%20clinical, did%20not%20reach%20statistical%20significance>
16. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1801-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873834/>
17. Diaztagle Fernández JJ, Rodríguez Murcia JC, Sprockel Díaz JJ. La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática. *Med Intensiva*. 2017;40(1):1-10. Available from: <https://www.medintensiva.org/es-la-diferencia-venoarterial-dioxido-carbono-articulo-S0210569117301420>
18. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):949-55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20221744/>
19. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002; 28(3):272-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904655/>
20. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015 May; 41 (5): 796-805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792204/>
21. Ospina-Tascon G, Bautista-Rincon DF, Umana M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia A, et al. Persistently High Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Differences during Early Resuscitation Are Associated with Poor Outcomes in Septic Shock. 2013;17(6):R294. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330804/>
22. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2218-25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-008-1199-0>
23. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loeff B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care*



- Med. 2013;39(6):1034–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23559077/>
24. Du W, Liu D-W, Wang X-T, Long Y, Chai W-Z, Zhou X, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care*. 2013 Dec;28(6): 1110.e1-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216336/>
  25. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. Feb 1992; 101 (2): 509-15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1735281/>
  26. Kopterides P, Bonovas S, Mavrou I, Kostadima E, Zakynthinos E, Armaganidis A. Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock*. 2009 Jun;31(6):561–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838939/>
  27. Carrillo Esper R, Carrillo Córdova JR, Carrillo Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Cir*. 2009;77(4):301–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc094h.pdf>
  28. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPI-SEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):580–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14997295/>
  29. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward\*. *Crit Care Med*. 2007 May;35(5):1284–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17414725/>
  30. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec;302(21):2323–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19952319/>
  31. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med*. 2007 Nov;35(11):2538–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17828034/>
  32. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12664219/>
  33. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):775–87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910392/>
  34. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12700374/>
  35. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: Secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2006;10(2): R42:1–10. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/7237201\\_Harrison\\_DA\\_Welch\\_CA\\_Eddleston\\_JM\\_The\\_epidemiology\\_of\\_severe\\_sepsis\\_in\\_England\\_Wales\\_and\\_Northern\\_Ireland\\_1996\\_to\\_2004\\_secondary\\_analysis\\_of\\_a\\_high\\_quality\\_clinical\\_database\\_the\\_ICNARC\\_Case\\_Mix\\_Progr](https://www.researchgate.net/publication/7237201_Harrison_DA_Welch_CA_Eddleston_JM_The_epidemiology_of_severe_sepsis_in_England_Wales_and_Northern_Ireland_1996_to_2004_secondary_analysis_of_a_high_quality_clinical_database_the_ICNARC_Case_Mix_Progr)
  36. van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R153-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15312213/>
  37. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004 Apr;30(4):589–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14963646/>
  38. Rivers EP, Yataco AC, Jaehne AK, Gill J, Disselkamp M. Oxygen extraction and perfusion markers in severe sepsis and septic shock: diagnostic, therapeutic and outcome implications.. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Oct;21(5):381–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348417/>
  39. Randall HM, Cohen JJ. Anaerobic CO2 production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol*. 1966 Aug;211(2):493–505. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4288380/>
  40. von Planta M, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Myocardial acidosis associated with CO2 production during cardiac arrest and resuscitation. *Circulation*. 1989 Sep;80(3):684–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2504512/>
  41. Nevière R, Chagnon J-L, Teboul J-L, Vallet B, Wattel F. Small intestine intramucosal PCO(2) and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):379–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889315/>
  42. Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med*. Feb 2016;5(1):47-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26855893/>
  43. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou J-B, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care*. 2014;18(6):609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25529124/>
  44. 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. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24625464/>
  45. Gernot M, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:263–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672787/>
  46. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2004 Mar;286(3):R491–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14604843/>
  47. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002;360(9328):219–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889315/>



ncbi.nlm.nih.gov/12133657/

48. Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2014 Jun;20(3):301–8. Available from: [https://journals.lww.com/co-criticalcare/abstract/2014/06000/the\\_rationale\\_for\\_microcirculatory\\_guided\\_fluid.13.aspx](https://journals.lww.com/co-criticalcare/abstract/2014/06000/the_rationale_for_microcirculatory_guided_fluid.13.aspx)
49. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):73–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24067428/>
50. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care*. 2011 Jul;15(4):R176. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21791065/>
51. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (PROCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin*. 2017;33(2):323–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284298/>
52. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation*. 1986 Nov;74(5):1071–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3094980/>
53. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):567–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479113/>
54. Gu W-J, Wang F, Bakker J, Tang L, Liu J-C. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014 Oct;18(5):570. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293461/>
55. Scott S, Antonaglia V, Guiotto G, Paladino F, Schiraldi F. Two-hour lactate clearance predicts negative outcome in patients with cardiorespiratory insufficiency. *Crit Care Res Pract*. 2010; 2010:917053. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958677/>
56. Jansen TC, van Bommel J, Woodward R, Mulder PGH, Bakker J. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment subscores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: a retrospective observational study. *Crit Care Med*. 2009 Aug;37(8):2369–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531949/>