PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA EN EL PACIENTE CRÍTICO

Objetivos de la reanimación hemodinámica

J. Mesquida^{a,*}, X. Borrat^b, J.A. Lorente^c, J. Masip^a y F. Baigorri^a

^a Área de Críticos, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b UCI Quirúrgica, Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínic, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, CIBER de Enfermedades Respiratorias, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

Recibido el 29 de septiembre de 2010; aceptado el 18 de octubre de 2010

PALABRAS CLAVE

Shock;
Monitorización
hemodinámica;
Transporte de
oxígeno;
Hipoxia tisular;
Microcirculación

Resumen La insuficiencia cardiovascular o *shock*, de cualquier etiología, se caracteriza por la inadecuada perfusión de los tejidos del organismo, produciendo una situación de desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno. La disminución de la disponibilidad de oxígeno en el área celular se traduce en un aumento del metabolismo anaerobio, con producción de lactato e hidrogeniones, derivando en la acidosis láctica. El grado de hiperlactatemia y acidosis metabólica va a correlacionarse directamente con el desarrollo de fracaso orgánico y mal pronóstico del individuo.

La llegada de oxígeno a los tejidos depende fundamentalmente de una presión de perfusión del tejido suficiente y de un transporte de oxígeno adecuado. La adecuación de estos dos parámetros fisiológicos va a posibilitar la restauración del equilibrio entre aporte y demanda celular de oxígeno, revirtiendo el proceso de anaerobiosis. La monitorización de variables como el lactato y las saturaciones venosas de oxígeno (central o mixta) durante la fase aguda del *shock* serán útiles en la determinación de persistencia o resolución de la hipoxia tisular. En los últimos años, han aparecido nuevas tecnologías capaces de evaluar la perfusión local y la microcirculación, como la tonometría gástrica, la espectroscopia en el límite de la luz infrarroja y la videomicroscopia. Aunque la monitorización de parámetros de carácter regional ha demostrado su valor pronóstico, no se dispone de evidencia suficiente que le otorgue utilidad en la guía del proceso de reanimación.

En conclusión, a la espera de disponer de parámetros capaces de proporcionarnos información útil de perfusión local, la reanimación hemodinámica sigue basada en la consecución rápida de valores de presión de perfusión del tejido adecuados, y seguir el proceso de reanimación mediante la modificación de variables de transporte de oxígeno, con la intención de conseguir la restauración de valores fisiológicos de $SvO_2/SvcO_2$, así como a la resolución de la acidosis láctica y/o hiperlactatemia.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmesquida@tauli.cat (J. Mesquida).

KEYWORDS

Shock;
Hemodynamic
monitoring;
Oxygen delivery;
Tissue hypoxia;
Microcirculation

Objectives of hemodynamic resuscitation

Abstract Cardiovascular failure or shock, of any etiology, is characterized by ineffective perfusion of body tissues, inducing derangements in the balance between oxygen delivery and consumption. Impairment in oxygen availability on the cellular level causes a shift to anaerobic metabolism, with an increase in lactate and hydrogen ion production that leads to lactic acidosis. The degree of hyperlactatemia and metabolic acidosis will be directly correlated to the development of organ failure and poor outcome of the individuals.

The amount of oxygen available at the tissues will depend fundamentally on an adequate level of perfusion pressure and oxygen delivery. The optimization of these two physiologic parameters can re-establish the balance between oxygen delivery and consumption on the cellular level, thus, restoring the metabolism to its aerobic paths. Monitoring variables such as lactate and oxygen venous saturations (either central or mixed) during the initial resuscitation of shock will be helpful to determine whether tissue hypoxia is still present or not. Recently, some new technologies have been developed in order to evaluate local perfusion and microcirculation, such as gastric tonometry, near-infrared spectroscopy and videomicroscopy. Although monitoring these regional parameters has demonstrated its prognostic value, there is a lack of evidence regarding to its usefulness during the resuscitation process.

In conclusion, hemodynamic resuscitation is still based on the rapid achievement of adequate levels of perfusion pressure, and then on the modification of oxygen delivery variables, in order to restore physiologic values of $ScvO_2/SvO_2$ and resolve lactic acidosis and/or hyperlactatemia. © 2010 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

En la práctica diaria de la medicina crítica, una de las principales preocupaciones del clínico es asegurar el bienestar del tejido mientras se trata de forma específica la enfermedad causante del insulto primario. Cuando nos referimos a bienestar del tejido, nos referimos concretamente a asegurar el aporte de oxígeno y nutrientes a la célula para que esta pueda seguir desarrollando sus funciones básicas, tanto en cuanto al funcionalismo celular intrínseco como la organización del tejido/órgano. Cuando la utilización de oxígeno por parte de las células se ve comprometida, los procesos biológicos resultan afectados, dando lugar a un deterioro de la función del órgano. En caso de persistencia del insulto o de la situación de disoxia, las alteraciones metabólicas que se dan en el interior de la célula pueden desembocar en la muerte celular, con el consiguiente desarrollo de daño orgánico instaurado, fracaso multiorgánico, e incluso la muerte del individuo.

En el paciente crítico, la incapacidad para mantener una adecuada perfusión de los órganos se traduce en una situación de disoxia celular, caracterizada por un aumento del metabolismo anaerobio con el fin de mantener la producción de ATP. Como consecuencia de este cambio de metabolismo aerobio a anaerobio, se produce un acúmulo de lactato, iones de hidrógeno y fosfatos inorgánicos en la célula. Esta generación de lactato e hidrogeniones, al pasar al torrente circulatorio, va a darnos el perfil biológico de acidosis láctica. El grado de hiperlactatemia y acidosis metabólica va a correlacionarse directamente con el desarrollo de fracaso orgánico y mal pronóstico del paciente¹. Otra manifestación metabólica importante, producto de este desequilibrio entre transporte y consumo de oxígeno, va a ser el incremento en el grado de extracción del oxígeno contenido en la sangre arterial, parámetro que podemos cuantificar mediante la medición de la saturación de oxígeno venoso

central, ya sea en la aurícula derecha ($SvcO_2$) o en la arteria pulmonar (SvO_2). En la reunión de consenso de las diferentes sociedades médicas destinadas al cuidado del enfermo crítico², se definió como «*shock*» (o insuficiencia circulatoria) la situación en que se tiene evidencia de hipoperfusión tisular, definida como elevación de lactato y/o disminución de la $SvcO_2$ o la SvO_2 . Así pues, la definición clínica de *shock* va más allá de la presencia de hipotensión arterial, tal y como se había hecho clásicamente, concretándose en la presencia de disoxia tisular.

La llegada de oxígeno a los tejidos depende fundamentalmente de dos factores: a) una presión de perfusión suficiente, y b) un transporte de oxígeno adecuado. La adecuación de estos dos parámetros fisiológicos va a posibilitar la restauración del equilibrio entre aporte y demanda celular de oxígeno, revirtiendo el proceso de anaerobiosis. Así pues, en la guía de la reanimación hemodinámica, la normalización de los parámetros metabólicos de hipoperfusión va a pasar por la modificación de parámetros cardiovasculares básicos, como son la presión de perfusión del tejido y el flujo sanguíneo, principal determinante, junto con la hemoglobina, del transporte de oxígeno. La capacidad del sistema cardiovascular para cubrir los requerimientos de O_2 por parte del organismo y evitar la hipoxia celular va a tener relación directa con la supervivencia³.

A continuación describiremos los medios disponibles para la detección de hipoperfusión tisular y su utilización como objetivos de la reanimación hemodinámica.

Parámetros hemodinámicos y de la macrocirculación**Presión arterial**

Como ya hemos apuntado, la idoneidad de la llegada de oxígeno a los tejidos no sólo depende del flujo sanguíneo, sino

Tabla 1 Fórmulas

$$PAM = (2PAD + PAS) / 3$$

$$DO_2 = GC \times CaO_2$$

$$GC = VS \times FC$$

$$CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$$

CaO₂: contenido arterial de oxígeno; DO₂: transporte global de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; GC: gasto cardíaco; Hb: hemoglobina; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; VS: volumen sistólico.

que requiere una presión de perfusión del tejido correcta. A valores de presión arterial media por debajo de 60-65 mmHg, la vasculatura de la mayoría de los lechos tisulares pierde su capacidad de autorregulación, derivando en una caída en la presión intravascular con ineficacia para mantener el flujo sanguíneo capilar. En el campo fisiológico, para que se dé un flujo efectivo en la microcirculación, debe existir un gradiente de presiones entre ambos extremos del circuito. Es importante, por tanto, recordar que no sólo el flujo «global» es responsable del aporte de oxígeno a los tejidos, sino que es necesario un mínimo gradiente de presiones para que este flujo sea real a nivel microcirculatorio. Así pues, es necesaria una presión de perfusión mínima. Para cuantificar esta presión de perfusión, utilizamos la presión arterial media (PAM), que es un reflejo de la presión circulatoria del sistema arterial⁴ (tabla 1).

¿Cuál es el valor óptimo de PAM?

Desde el punto de vista fisiológico, parece razonable mantener valores de PAM por encima de 60-65 mmHg, ya que este sería el punto en el que la mayoría de lechos vasculares pierden su capacidad de autorregulación local. Ahora bien, debemos recordar que otros factores pueden incidir en la vasculatura de cada paciente, como los valores crónicos de hipertensión arterial, con los consiguientes cambios adaptativos en la autorregulación del flujo del tejido. Desgraciadamente, se dispone de pocos estudios en los que se exploren diferentes valores de PAM en la guía de reanimación, y mucho menos en relación con factores asociados como la hipertensión crónica. En un estudio observacional en el que se incluyó a 111 pacientes en *shock* séptico, se usaron diferentes valores de PAM para definir hipotensión (60, 65, 70 y 75 mmHg) y, de ellos, la PAM de 65 mmHg era la cifra que separaba mejor a supervivientes de no-supervivientes tanto a las 6 como a las 48 h del ingreso⁵. Sin embargo, existe poca literatura que explore el efecto de alcanzar diferentes valores de PAM en el proceso de reanimación. En un pequeño trabajo que incluía 10 pacientes en *shock* séptico, el hecho de incrementar la PAM de 65 a 75 y a 85 mmHg no demostró beneficios en cuanto a mejoría de la perfusión tisular, evaluada mediante valores de lactato, diuresis y tonometría gástrica⁶. Por ello, la conferencia de consenso en reanimación hemodinámica de París, 2006², recomienda mantener una PAM de 65 mmHg en los pacientes en *shock* de cualquier etiología, excepto en dos situaciones especiales: a) en las situaciones de hemorragia incontrolable en pacientes traumáticos, en las que se recomienda mantener la PAM en 40

mmHg hasta que se controle la hemorragia quirúrgicamente (o con intervencionismo vascular), y b) en los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave sin hemorragia sistémica, en los que se recomienda mantener la PAM por encima de 90 mmHg, hasta que se pueda monitorizar y asegurar una correcta presión de perfusión cerebral.

Ahora bien, es importante recordar que a pesar de que determinados valores de PAM nos aseguren una correcta presión de perfusión del tejido, esta variable ha demostrado ser poco sensible en la detección de hipoperfusión tisular, de forma que un valor normal de PAM no excluye la presencia de hipoperfusión⁷.

Transporte global de oxígeno

Dado que nos referimos a la idoneidad del aporte de oxígeno a la célula para que esta pueda desarrollar su actividad normal, la monitorización del transporte global de oxígeno (DO₂), como medida de flujo de oxígeno hacia los tejidos, ha sido uno de los parámetros más estudiados en situaciones de afección crítica. Los tejidos pueden mantener su actividad metabólica, en términos de consumo de oxígeno (VO₂), a pesar de disminuciones significativas en el DO₂ mediante mecanismos adaptativos que desembocan en una mayor extracción del O₂ transportado en sangre (VO₂ independiente del DO₂). Sin embargo, a partir de ciertos valores de DO₂, a pesar del incremento en la extracción de O₂, sí se produce un descenso en la actividad metabólica del tejido. Así, el VO₂ pasa a ser dependiente del DO₂. A este punto de DO₂ se lo denomina DO₂ crítico, y se ha estimado en diversos estudios en valores alrededor de los 4-8 mL O₂/kg/min⁸.

El DO₂ viene dado por el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno (CaO₂) (tabla 1), dependiendo este último principalmente de la hemoglobina (Hb) y de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂). De estos tres factores, el más sujeto a cambios a corto plazo como mecanismo compensador será el GC. Así pues, la inmensa mayoría de intervenciones destinadas a incrementar el DO₂, se harán mediante el incremento del GC.

Ya en una serie de trabajos observacionales publicados en los años ochenta y noventa, el grupo de Shoemaker detectó una mayor supervivencia de los pacientes que presentaban valores de DO₂ más elevados, tanto en situaciones de alto estrés quirúrgico como en situaciones de insuficiencia cardiovascular relacionada con la sepsis^{9,10}. A raíz de estos hallazgos, diferentes grupos llevaron a cabo trabajos en los que se guió la reanimación según un valor de DO₂ preestablecido —normalmente, 600 mL O₂/min/m²—, con resultados variables. Del análisis detallado de estos estudios se puede extraer la conclusión de que la reanimación hemodinámica guiada por valores de DO₂ sí muestra beneficio en cuanto a pronóstico cuando se aplica en el grupo de pacientes adecuados (pacientes quirúrgicos en alto riesgo) y en el momento adecuado (sin beneficio en reanimación tardía)¹¹. A pesar del éxito que ha demostrado la reanimación según valores de DO₂ en esta población seleccionada, todavía quedan interrogantes sobre la utilidad de este parámetro en otras poblaciones de pacientes críticos. De hecho, ya desde el punto de vista fisiopatológico, podemos plantear una serie de dudas sobre su utilidad clínica. La cantidad de oxígeno que llega a la célula depende de varios factores,

tanto centrales como periféricos. Los factores centrales se podrían resumir en aquellos englobados en el concepto de DO_2 (GC, Hb y SaO_2). Los factores periféricos comprenderían la redistribución del GC a los diferentes órganos y la regulación local de la microcirculación, determinada principalmente por el control autonómico del tono vascular y las respuestas humorales locales de la microcirculación. Desgraciadamente, puesto que el DO_2 únicamente nos aporta información sobre este componente central de oxigenación, es una variable poco sensible en la clínica, ya que puede fracasar si pretende detectar anomalías en la perfusión regional. Así pues, aunque el concepto de DO_2 y VO_2 es importante, su aplicación de forma única para guiar un protocolo de reanimación es, probablemente, demasiado simplista¹², más aún en pacientes sépticos, en los que encontramos un mayor grado de disfunción y heterogeneidad de la microcirculación.

Saturaciones venosas de oxígeno (central y mixta)

La oxigenación venosa mezclada o mixta (SvO_2) probablemente es el mejor indicador aislado de la adecuación del transporte de oxígeno global (DO_2) puesto que representa la cantidad de oxígeno que queda en la circulación sistémica después de su paso por los tejidos¹³. Podríamos decir que nos informa de la «reserva de oxígeno» o el balance entre el transporte de oxígeno (DO_2) y el consumo (VO_2). Su uso en clínica se vio facilitado hace más de una década con la disponibilidad de catéteres de arteria pulmonar con fibra óptica que permitían la monitorización continua de este parámetro¹⁴. Más recientemente, la mejora de la supervivencia evidenciada en pacientes sépticos, que fueron tratados precozmente según objetivos terapéuticos basados en la medida de la saturación venosa de oxígeno, ha reavivado el interés por esta monitorización¹⁵.

Incrementos en el VO_2 o un descenso de la Hb, GC o SaO_2 resultarán en un descenso de la SvO_2 . La reducción del GC o un excesivo VO_2 puede ser parcialmente compensado por un aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno, lo que normalmente se traduce en una reducción de la SvO_2 . Este es un mecanismo compensador temprano y puede preceder al aumento del lactato en sangre¹⁶. Es importante notar que la relación entre los cambios del GC y la SvO_2 no es lineal, de forma que un descenso dado de esta puede representar un descenso comparativamente mayor del gasto cardíaco.

Desde el punto de vista práctico, valores de SvO_2 menores del 60-65% en el enfermo agudo deben alertarnos sobre la presencia de hipoxia tisular o perfusión inadecuada. Sin embargo, y este es otro concepto importante con respecto a la SvO_2 , aunque un valor bajo debe alertarnos con respecto a la presencia de una inadecuada perfusión tisular, como hemos explicado, un valor normal no garantiza una oxigenación adecuada en todos los órganos si la vasorregulación es anormal. Así pues, dado su carácter «global», la SvO_2 no está exenta de algunas de las limitaciones que presentaba la medición del DO_2 , ya que no tiene la capacidad de valorar déficit locales de perfusión. Por tanto, en situaciones en que la microcirculación está profundamente alterada, con fenómenos de *shunt* y flujos heterogéneos, la SvO_2 puede presentar valores elevados, coexistiendo con situaciones de profunda hipoxia tisular.

La obtención de sangre venosa mezclada, de la arteria pulmonar o del ventrículo derecho, requiere un cateterismo derecho. La posibilidad de determinar la saturación de la sangre venosa central, más fácilmente accesible, ha sido objeto de debate por mucho tiempo. El tema es que la saturación de oxígeno determinada en la cava superior o inferior puede no ser idéntica a la de la sangre venosa mezclada a causa de variaciones en el flujo y el consumo de oxígeno entre la parte superior e inferior del cuerpo. Por ejemplo, en situaciones de *shock*, ya que la extracción de oxígeno incrementa en territorios no vitales como la región hepatoesplácnica, llevando a una reducción de la saturación de oxígeno en la vena cava inferior y, por consiguiente, aumentando la diferencia entre la saturación venosa mezclada y la que podríamos obtener a través de un catéter en la vena cava superior. Recientemente, se ha podido constatar una buena correlación y paralelismo entre la saturación venosa mezclada y la saturación obtenida con un catéter en vena cava superior (SvcO_2) en pacientes críticos en una variedad de situaciones clínicas¹⁷ si bien, efectivamente, la SvcO_2 suele sobrestimar la SvO_2 en torno a un 5%^{18,19}. De manera pragmática, la presencia de $\text{SvcO}_2 < 60\%$ en la población general de pacientes críticos se asocia a mayor mortalidad²⁰ y, en pacientes sépticos, la reanimación de acuerdo a objetivos terapéuticos basados en mantener la $\text{SvcO}_2 \geq 70\%$ mejora la morbilidad y mortalidad¹⁵. La Surviving Sepsis Campaign ha reconocido recientemente la diferencia numérica entre la SvO_2 y la SvcO_2 recomendando una SvO_2 del 65% y una SvcO_2 del 70% en la resucitación de estos pacientes²¹.

Podemos analizar la sangre venosa mezclada o de la cava superior con un cooxímetro de forma discontinua o, idealmente, monitorizar la saturación de forma continua con tecnología de fibra óptica incorporada a los catéteres de arteria pulmonar o venosos centrales. Estos sistemas para la medición continua de la saturación venosa de oxígeno están basados en el principio de espectrofotometría por reflexión^{22,23}. Utilizan dos canales de fibra óptica para transmitir y recibir haces de luz de longitudes de onda seleccionados según las características de reflexión de la hemoglobina total y la oxihemoglobina. La fracción relativa de la hemoglobina total que es oxihemoglobina es la saturación de oxígeno. Estos sistemas deben ser calibrados antes de la inserción y, en general, deben ser recalibrados si se desconectan del módulo óptico y es prudente hacerlo también cada 24 h y antes de cualquier intervención terapéutica importante realizada según los cambios de la saturación venosa, aun en ausencia de advertencias en cuanto a la calidad de la señal^{22,23}.

Lactato

El punto en que el consumo de oxígeno comienza a disminuir cuando disminuye progresivamente el transporte de oxígeno tisular coincide con el momento en que la concentración de lactato aumenta²⁴. Por otro lado, se ha demostrado una relación entre la concentración de lactato y una situación de dependencia entre el transporte y consumo de oxígeno²⁵ y la presencia de valores bajos de SvcO_2 ¹⁵. Estas observaciones han conducido al concepto de que la concentración de lactato elevada indica hipoxia tisular y metabolismo anaerobio. Sin embargo, hay que considerar que el estado

redox mitocondrial no está reflejado por la concentración de lactato, sino por el cociente lactato/piruvato o por el cociente acetoacetato/betahidroxibutirato. Asimismo, otros mecanismos no relacionados con la hipoxia celular y el metabolismo anaerobio pueden explicar la elevación de la concentración de lactato en el enfermo crítico. Entre esos mecanismos se encuentran: a) aumento del ritmo glucolítico característico de situaciones de inflamación; b) disminución del aclaramiento hepático del lactato, como se ha descrito en pacientes con sepsis, insuficiencia hepática, cirugía hepática o cirugía cardíaca; c) disfunción mitocondrial en el contexto de hipoxia citopática (empeoramiento de la función mitocondrial debida, p. ej., a la formación de óxido nítrico y peroxinitrito); d) empeoramiento de la función de la piruvato deshidrogenasa (necesaria para la entrada del piruvato en el ciclo de Krebs, cuya actividad se encuentra inhibida en la sepsis), y e) administración de fármacos, como antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídica, que inducen alteración de la función mitocondrial), metformina (particularmente en insuficiencia renal), adrenalina (que induce aumento de la glucólisis) e intoxicación por etilenglicol (artefacto de laboratorio), cianuro o metanol (que inhiben la cadena respiratoria).

En las reacciones químicas que conducen a la formación de lactato desde glucosa, no se forman hidrogeniones, luego la formación de lactato no produce acidosis. La coexistencia de hiperlactatemia y acidosis es una coincidencia no debida a una relación causal, sino a que ambos cambios (hiperlactatemia y acidosis) pueden tener causas comunes. La concentración de lactato no presenta relación con el pH, el exceso de bases o el *anion gap*^{26,27}. La acidosis en condiciones de hipoxia celular se debe a la formación de hidrogeniones durante la hidrólisis del ATP que no son reutilizados para la formación de ATP debido a la ausencia de disponibilidad de oxígeno. Por tanto, la coexistencia de la hiperlactatemia con acidosis podría utilizarse para definir si la causa de la elevación de la concentración de lactato se debe a hipoxia celular o a otras causas²⁸.

Los valores de la concentración de lactato en sangre se asocian con la mortalidad^{29,30}. En un grupo de pacientes en los que se determinó la concentración de lactato durante la monitorización prehospitalaria, la mortalidad se asoció con el grado de hiperlactatemia³¹ y en un análisis multivariante únicamente el lactato se asoció con la mortalidad hospitalaria. En un grupo de enfermos críticos con acidosis, la mortalidad de los pacientes con acidosis metabólica era mayor que la de aquellos con acidosis no metabólica. Los pacientes con acidosis láctica presentaron una mortalidad más elevada que los pacientes con acidosis debida a aumento de la diferencia de iones fuertes (*strong ion gap*) o a acidosis hiperclorémica³². En un análisis multivariante, la concentración de lactato, la diferencia de iones fuertes, la concentración de fosfato y la edad fueron factores independientes predictores de mortalidad. Finalmente, estudios observacionales utilizando un algoritmo terapéutico han demostrado que los enfermos en los que no se normaliza la concentración de lactato presentan una mayor mortalidad que aquellos en los que se normaliza³³. Hasta ahora sólo un ensayo clínico aleatorizado ha evaluado el efecto de intervenciones dirigidas a la corrección de la hiperlactatemia. Este estudio, realizado en pacientes de

cirugía cardíaca, demostró una disminución de la mortalidad en los pacientes en los que se aumentaba el transporte de oxígeno cuando los valores de la concentración de lactato aumentaban o no se normalizaban³⁴.

Recomendaciones de diferentes sociedades científicas incluyen la determinación de lactato durante la reanimación del paciente en *shock*. La Society of Critical Care Medicine considera la concentración de lactato en sangre (≥ 4 mmol/l) como una de las indicaciones para iniciar el protocolo de tratamiento guiado por objetivos en la sepsis grave³⁵. Las guías para la reanimación del traumatismo de la Eastern Association for the Surgery of Trauma recomiendan la utilización de la concentración de lactato como uno de los objetivos de la reanimación, reconociendo que no existe evidencia sobre el impacto de esta intervención en la mortalidad³⁶. La conferencia de consenso internacional sobre monitorización hemodinámica en el *shock* (París, 2006) estableció que: a) el lactato es un marcador recomendado para el diagnóstico y determinación del estadio del *shock*; b) aun considerando sus limitaciones, el lactato es un buen marcador subrogado de hipoperfusión tisular en el *shock*; c) la reducción progresiva de su concentración en sangre y la corrección de la acidosis probablemente reflejan la restauración del flujo sanguíneo de los órganos, y d) la determinación de lactato y exceso de bases resulta útil en pacientes en *shock* séptico. Entre las recomendaciones finales de la conferencia se recoge la propuesta de realizar determinaciones serias de exceso de bases o de lactato como predictores del pronóstico².

Los estudios en que se han comparado protocolos de reanimación en los que se incluye la monitorización de la concentración de lactato, la implementación del protocolo conduce a una mayor administración de fluidos, agentes vasoactivos, transfusión de sangre, bloqueadores neuromusculares, sedantes y analgésicos³⁷.

La determinación de la concentración de lactato es barata y reproducible. Sólo la comprensión por el médico de la fisiología del metabolismo del lactato permitirá una correcta interpretación del significado de la elevación de la concentración de lactato. Como cualquier otro método de monitorización, no es la determinación *per se* del lactato, sino la respuesta del médico ante esa variable, el factor que puede tener un impacto en algún desenlace. La evidencia actualmente disponible indica que: a) la determinación de lactato es útil para estratificar el riesgo de los pacientes; b) el lactato ha de ser medido directamente, puesto que no puede ser estimado a partir de otras variables como el pH y el exceso de bases; c) la elevación de la concentración de lactato en sangre en la fase aguda de la reanimación indica muy probablemente hipoxia tisular, y deben adoptarse medidas dirigidas a restaurar la perfusión y oxigenación tisular; d) elevaciones moderadas del lactato en enfermos aparentemente reanimados son difíciles de interpretar, y pueden ser explicadas por hipoxia oculta de ciertos tejidos y por otros mecanismos no relacionados con la hipoxia tisular y el metabolismo anaerobio (p. ej., disminución de la actividad de la piruvato deshidrogenasa, aumento de la glucólisis, disminución del aclaramiento hepático), y e) se desconoce si el uso de la determinación de la concentración de lactato en sangre como guía terapéutica durante la reanimación de enfermos en *shock* mejora el pronóstico.

La valoración de la concentración de lactato exige la exactitud de la medición. Los valores obtenidos de sangre procedente de diferentes compartimentos (sangre capilar, venosa y venosa mixta) son similares, aunque son ligeramente más elevados en la sangre venosa debido al metabolismo celular. La concentración puede aumentar si la determinación no se realiza de forma inmediata, debido a la persistencia de glucólisis en la muestra de sangre, sobre todo en condiciones de leucocitosis y aumento del hematocrito. Para evitar este efecto se recomienda realizar la determinación antes de 15 min de la extracción o conservar la muestra a -4° . La infusión de lactato de Ringer no influye en la determinación de lactato, si la extracción se realiza en un punto distante del punto de infusión. El uso de una técnica de depuración renal disminuye discretamente la concentración de lactato, pero no interfiere con la monitorización de su concentración. Hay que considerar que el uso durante la técnica dialítica de fluidos de reposición que contienen lactato puede originar un aumento de su concentración.

Equilibrio ácido-básico

Además de su impacto en la formación de lactato, la hipoperfusión tisular en el paciente con insuficiencia cardiovascular produce un aumento de aniones secundarios al metabolismo anaerobio y un defecto de lavado de CO_2 que, en conjunto, resulta en la alteración del pH. En la era previa a la fácil disponibilidad del lactato por la mayoría de laboratorios hospitalarios, se utilizó el exceso de base estándar (SBE) como valor subrogado. Sin embargo, al igual que ocurre con el ácido láctico, la hipoxia tisular no es la única causa de alteración del equilibrio ácido-básico en el paciente crítico con inestabilidad hemodinámica. La acidosis hiperclorémica de causa intrínseca o iatrogénica, la insuficiencia renal, la hipoalbuminemia, la toxicidad por determinados fármacos o la hipofosfatemia son alteraciones frecuentes en el paciente crítico que también pueden alterar dicho equilibrio. Además, los métodos de cálculos del exceso de SBE pierden fiabilidad en el paciente crítico al asumir la normalidad del conjunto de iones y cationes no medidos. El cálculo del *anion gap*, y en especial del *strong ion gap* (SIG), permite desenmascarar dichas situaciones y cuantificar la contribución de los diferentes desequilibrios al conjunto de la alteración del SBE. Aun así, el SIG también presenta sus limitaciones y, hasta el momento, no ha demostrado su superioridad frente a la medición del exceso de bases en cuanto a guía de reanimación y/o predicción de mortalidad³⁸⁻⁴⁰. Así pues, la valoración del SBE va a ser útil para clasificar la naturaleza de la alteración del pH en el paciente en *shock*, mientras que el SIG permitirá cuantificar y orientar la causa del trastorno.

El SBE y los valores de lactato al ingreso presentan utilidad similar como indicador pronóstico del paciente crítico, aunque la evolución de los lactatos en las primeras 48 h se ha demostrado superior a la evolución del SBE, dado que pueden aparecer o agravarse otros trastornos determinantes del SBE diferentes de la hipoxia celular⁴¹⁻⁴³. Un punto de corte para el SBE < -2 mEq/l presenta utilidad similar que el < -5 mEq/l para determinar la presencia de acidosis metabólica y valoración de pronóstico⁴³. Además, el SBE va a complementar también la interpretación del lactato, ya

que la presencia de acidosis láctica va asociada a un peor pronóstico que la elevación aislada de lactatos sin alteración del SBE. Cuando la hiperlactatemia no se acompaña de alteración en el SBE, deberían descartarse otras causas de elevación de lactatos diferentes de la hipoperfusión tisular⁴⁴.

Diferencia arteriovenosa de CO_2

La diferencia arteriovenosa de pCO_2 , ya sea de sangre venosa mixta $-P(v-a)\text{CO}_2-$ o de sangre venosa central $-P(vc-a)\text{CO}_2-$, ha sido considerada un marcador de la capacidad del sistema cardiovascular para eliminar el CO_2 producido en los tejidos periféricos^{45,46}. De hecho, la $P(v-a)\text{CO}_2$ mantiene una correlación inversa con el índice cardíaco en diversas situaciones de insuficiencia cardiovascular^{47,48}. En un estudio reciente, la $P(vc-a)\text{CO}_2$ ha demostrado su valor en la detección de hipoperfusión en pacientes ya reanimados en los que ya se habían alcanzado valores de SvcO_2 por encima del 70%⁴⁹. De acuerdo a la evidencia aportada, valores de $P(vc-a)\text{CO}_2$ por encima de 6 mmHg podrían señalar la persistencia de hipoperfusión periférica, aun con valores «normalizados» de SvcO_2 . Sin embargo, la utilidad de este parámetro en algoritmos de reanimación, así como su mejor valor de corte, está por explorar a día de hoy.

Estudio de la circulación regional y la microcirculación

A pesar de que los objetivos iniciales de la monitorización hemodinámica van dirigidos a la restauración de variables macrocirculatorias, de carácter global, la evidencia de que la heterogeneidad en la perfusión de los tejidos y las alteraciones microcirculatorias juegan un papel fundamental en el desarrollo del fracaso orgánico, ha hecho que en los últimos años haya aparecido un creciente interés por nuevas tecnologías dirigidas a la evaluación de la circulación regional y la microcirculación. Sin embargo, es importante recordar que, a pesar del valor pronóstico que muchas de estas variables han demostrado, todavía no se ha evaluado el impacto de la guía de la reanimación según estas variables. Trataremos de presentar a continuación las principales tecnologías disponibles en la actualidad para el estudio de la circulación regional y la microcirculación.

Monitorización de CO_2 en mucosas: tonometría gástrica y capnometría sublingual

Cuando nos referimos a parámetros regionales de oxigenación de tejidos, el estudio de la presión parcial de CO_2 (pCO_2) en las mucosas merece especial atención. El CO_2 es un producto natural del metabolismo celular aerobio. En condiciones de anaerobiosis, la producción de CO_2 se ve aumentada. Así pues, la concentración de CO_2 que encontramos en los tejidos va a depender del grado de producción de CO_2 (con base en el metabolismo basal y/o el grado de anaerobiosis) y del grado de perfusión del tejido (no sólo por la anaerobiosis, sino también por el lavado de este CO_2)⁵⁰. El valor de CO_2 en los tejidos está influido por la pCO_2 arterial, por lo que una forma más correcta de valorar la pCO_2

mucosa va a ser calculando el gradiente entre esta y la $p\text{CO}_2$ arterial, lo que llamamos el *gap* de CO_2 ($p\text{CO}_2\text{-gap}$), tal como comentamos a la hora de evaluar la diferencia arteriovenosa de CO_2 sistémico.

Dado que las características anatómicas de la mucosa intestinal la hacen particularmente vulnerable a la hipoxia, inicialmente fue la tonometría gástrica la que despertó especial interés. Valores de $p\text{CO}_2\text{-gap}$ por encima de 20 mmHg fueron capaces de discriminar a supervivientes de no-supervivientes en una población general de pacientes críticos⁵¹. Además, en pacientes sépticos graves, la $p\text{CO}_2$ gástrica demostró mayor valor pronóstico cuando otras variables hemodinámicas de flujo ya se habían corregido⁵². En un estudio prospectivo multicéntrico, Gutiérrez et al⁵³ demostraron que la reanimación dirigida a mantener valores normales de pH de mucosa gástrica (pHi) se asociaba a mejor pronóstico en los pacientes que presentaban un pHi inicial por encima de 7,35; en cambio, no se observaron efectos beneficiosos en el grupo de pacientes que presentaban un pHi inicial por debajo de ese valor. Otros estudios prospectivos no han podido demostrar el beneficio del uso de la tonometría gástrica en el proceso de reanimación⁵⁴. Lamentablemente, la tonometría gástrica ha caído en desuso, principalmente debido a dificultades técnicas, como la complejidad de las mediciones y la interferencia de factores como la nutrición enteral o el reflujo duodeno-gástrico.

Posteriormente, se desarrolló la tecnología que permitía la medición de la $p\text{CO}_2$ en la mucosa sublingual de forma no invasiva, mediante la colocación de electrodos. La $p\text{CO}_2$ en mucosa sublingual demostró, al igual que previamente había hecho la tonometría gástrica, su valor pronóstico en diferentes poblaciones de pacientes críticos^{50,55}. Recientemente, el grupo de Vincent señaló la existencia de una correlación inversa entre los valores de $p\text{CO}_2$ sublingual y la densidad de capilares perfundidos en la mucosa sublingual en una población de pacientes sépticos⁵⁶. Esta tecnología, aunque altamente atractiva, en la actualidad no está desarrollada para su uso clínico, quedando su uso restringido a estudios experimentales.

Espectroscopia (NIRS)

La espectroscopia de luz en el espectro cercano al infrarrojo (*Near-infrared spectroscopy* o NIRS) es una tecnología que se basa en las propiedades de absorción de diferentes cromóforos presentes en el tejido a la luz en el rango de 700-1.000 nm de longitud de onda. Mediante el análisis de la luz emitida y la luz recibida, esta tecnología permite calcular, de forma semicuantitativa, no invasiva y continua, el grado de saturación de oxihemoglobina en el área sensada (StO_2)⁵⁷. La tecnología NIRS sensa únicamente vasos sanguíneos de calibre inferior a 1 mm ofreciéndonos, por tanto, un valor que refleja la cantidad de oxihemoglobina presente en el compartimento formado por arteriolas, capilares y vénulas⁵⁷. En condiciones basales, el 75% de la sangre de la musculatura esquelética se encuentra en el compartimento venoso, por lo que, en individuos sanos, la StO_2 es un reflejo principalmente de la saturación venosa local de oxígeno. En voluntarios sanos, se han comunicado valores basales de StO_2 en la eminencia tenar de $86 \pm 6\%$ ⁵⁸.

El valor de la StO_2 en la detección de hipoxia tisular se ha evaluado en diferentes grupos de enfermedades. En modelos de *shock* hemorrágico experimental, se observó una caída de la StO_2 de forma paralela a la caída de la TAM, la SvO_2 y el DO_2 ⁵⁹. La correlación del valor absoluto de StO_2 con un parámetro global de hipoperfusión como la SvcO_2 se ha comprobado en diferentes poblaciones de enfermo crítico^{60,61}. Así, en pacientes sépticos, valores de StO_2 inferiores al 75% son altamente predictores de SvcO_2 bajas⁶¹. En un estudio prospectivo multicéntrico en pacientes traumáticos, valores de StO_2 por debajo del 75% se asociaron a mayor desarrollo de fracaso orgánico y mortalidad, con un valor predictivo similar al exceso de bases⁶². Lamentablemente, el valor absoluto de StO_2 parece tener poca sensibilidad en la detección de hipoperfusión tisular, y existe un gran solapamiento entre valores patológicos y valores en condiciones normales⁶³.

El análisis de los cambios en la StO_2 producidos por una maniobra de isquemia transitoria (test de oclusión vascular o VOT), como herramienta dinámica para explorar mejor la disfunción de la microcirculación, ha dotado a esta tecnología de un mayor valor clínico. Las pendientes de desoxigenación (DeOx) y reoxigenación (ReOx) se han evaluado principalmente en grupos de pacientes sépticos, y la alteración en sus valores ha mostrado su implicación pronóstica⁶⁴⁻⁶⁶. Así, Creteur et al han demostrado que la evolución en la pendiente de ReOx en pacientes sépticos en las primeras 72 h de ingreso permite diferenciar a supervivientes de no-supervivientes⁶⁶. Sin embargo, la utilidad de ambas pendientes en la guía del proceso de reanimación no ha sido explorada hasta el momento.

Videomicroscopia: orthogonal polarization spectral (OPS) y sidestream darkfield imaging (SDF)

La OPS y la SDF son dos tecnologías de imagen videomicroscópica, ambas basadas en principios físicos comunes, que recientemente han sido desarrolladas para su uso a pie de cama para la obtención de imágenes a tiempo real de la microcirculación. Estas tecnologías se basan en las propiedades de absorción y reflexión de la luz a una determinada longitud de onda (530 nm) por parte de la hemoglobina contenida en los hematíes. Al ser esta luz absorbida por la Hb, la composición final de la imagen resultante estará formada por el flujo de hematíes de color gris/negro dentro de los capilares (luz absorbida) y el resto de tejido de color claro (luz reflejada). Así pues, tendremos una imagen de los capilares por retroiluminación de los hematíes circulantes, pero no veremos los capilares que no contengan hematíes. La principal diferencia entre las dos tecnologías reside en que, en la OPS, la luz utilizada es polarizada, y en la SDF, se utilizan pulsos de luz verde. La característica que hace altamente atractivas estas tecnologías es que consisten en un dispositivo portátil del tamaño de una minicámara.

La estructura ideal para ser monitorizada mediante estas tecnologías son las mucosas, por ser muy finas y accesibles desde el exterior. La mucosa oral y, concretamente, la mucosa sublingual son los puntos más utilizados en los estudios clínicos. En el procesamiento e interpretación de las imágenes obtenidas se han usado diferentes índices semicuantitativos para valorar la calidad de la perfusión

Figura 1 Esquemización de las variables útiles en el proceso de reanimación hemodinámica. TAM, tensión arterial media; iDO2, transporte de oxígeno indexado; SvO2, saturación venosa central de oxígeno; SvO2, saturación venosa mixta de oxígeno; pCO2, presión parcial de CO2; gap pCO2 = (pCO2 mucosa – pCO2 arterial).

regional⁶⁷. No encontramos en la literatura unos valores normales consensuados, por lo tanto, la evidencia se deriva del uso de estos parámetros como valores relativos que se compararán con los mismos valores de grupos control, o con el mismo grupo en otra fase del diseño.

La aplicación de las tecnologías de videomicroscopia que ha generado más literatura es el estudio del *shock* distributivo, representado principalmente por el *shock* séptico^{68,69}. La característica diferencial más importante entre el *shock* distributivo es que, a pesar de restaurar la capacidad de generar flujo sanguíneo, no se garantiza buena perfusión tisular⁷⁰. Elbers et al⁷¹ han definido diferentes patrones microcirculatorios dentro del *shock* distributivo, que van desde el patrón I de estancamiento capilar hasta el V de hiperdinamia capilar. Dos estudios observacionales en pacientes con *shock* séptico comunican unos peores índices de perfusión inicial en los pacientes que fallecieron en comparación con los supervivientes⁷². Asimismo, los supervivientes fueron los que más rápidamente mejoraron estos índices de perfusión⁷³. Así pues, esta tecnología nos permite aproximarnos de manera excepcional a la última frontera de la perfusión tisular. Sin embargo, a pesar de que las perspectivas en investigación son muy buenas, su aplicación clínica presenta algunas limitaciones importantes: a) el *shock* distributivo se caracteriza por una gran heterogeneidad entre los diferentes compartimentos tisulares, por lo que puede que la microcirculación sublingual no sea representativa del resto de tejidos⁶⁸; b) requiere un procesamiento laborioso de las imágenes para obtener la densidad capilar funcional, característica que convierte al dispositivo en una herramienta poco ágil para el uso clínico, y c) dificultad en la obtención de una imagen estática que permita su posterior procesamiento, al tener que sujetar el dispositivo manualmente dentro de la boca del paciente.

Así pues, aunque la monitorización de la perfusión local mediante el uso de nuevas tecnologías ha demostrado su valor pronóstico, en el momento actual, a excepción de un único estudio de tonometría gástrica⁵³, ninguno de estos parámetros ha aportado evidencia que apoye su utilidad en la guía del proceso de reanimación.

Conclusiones

La reanimación hemodinámica debería pasar por la consecución rápida de valores de presión de perfusión del tejido adecuados (PAM), y seguir el proceso de reanimación según

variables fisiológicas y metabólicas útiles en la detección de disoxia tisular global. En el momento actual, las variables más valiosas en cuanto a detección de hipoxia tisular son el lactato en sangre y las saturaciones venosas de oxígeno (SvO₂ y SvCO₂). Así pues, la reanimación hemodinámica deberá estar dirigida a la restauración de valores fisiológicos de SvO₂/SvCO₂, así como a la resolución de la acidosis láctica y/o hiperlactatemia (fig. 1).

Finalmente, el futuro de la reanimación hemodinámica podría pasar por el uso de variables capaces de valorar el grado de perfusión más localmente. Aunque la monitorización de parámetros de carácter regional es atractiva y ha demostrado su valor pronóstico, en la actualidad no se dispone de evidencia suficiente que le otorgue utilidad en la guía del proceso de reanimación.

Bibliografía

- Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg.* 1996;171:221–6.
- Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007;33:575–90.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram BH. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med.* 1993;21:977–90.
- Shapiro DS, Loiacono LA. Mean arterial pressure: therapeutic goals and pharmacologic support. *Crit Care Clin.* 2010;26:285–93.
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:1066–71.
- LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2729–32.
- Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;33:1892–9.
- Baigorry F, Russell JA. Oxygen delivery in critical illness. *Crit Care Clin.* 1996;12:971–94.
- Bland R, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med.* 1985;13:85–90.
- Shoemaker WC, Appel P, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. *Septic Shock Chest.* 1993;104:1529–36.
- Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1686–92.
- Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport: the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1990–6.
- Schlichtig R. O₂ uptake, critical O₂ delivery, and tissue wellness. En: Pinsky MR, Dhainaut JF, editores. *Pathophysiologic foundations of critical care.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
- Armaganidis A, Dhainaut JF, Billard JL, Klouche K, Mira JP, Brunet F, et al. Accuracy assessment for three fiberoptic pulmonary artery catheters for SvO₂ monitoring. *Intensive Care Med.* 1994;20:484–8.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368–77.

16. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child*. 2003;88:46–52.
17. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004;30:1572–8.
18. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004;126:1891–6.
19. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:1336–43.
20. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary ICU: an observational study. *Critical Care*. 2007;11:R2.
21. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004;30:536–55.
22. Nelson LD, Rutherford EJ. Principles of hemodynamic monitoring. En: Pinsky MR, Dhainaut JF, editores. *Pathophysiologic foundations of critical care*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993.
23. Understanding continuous mixed venous oxygen saturation (SvO₂) monitoring with the Edwards swan-ganz oximetry td system. 2.^a ed. Edwards Lifesciences LLC; 2002.
24. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 1977;42:228–34.
25. Friedman G, De Backer D, Shahla M, et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med*. 1998;24:118–23.
26. Brill SA, Stewart TR, Brundage SI, et al. Base deficit does not predict mortality when secondary to hyperchloremic acidosis. *Shock*. 2002;17:459–62.
27. Balasubramanian N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the FencI-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 1999;27:1577–81.
28. Handy J. The origin and interpretation of hyperlactataemia during low oxygen delivery states. *Crit Care*. 2007;11:104.
29. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005;45:524–8.
30. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care*. 2004;8:R60–5.
31. Jansen TC, Van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJM, Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care*. 2008;12:R160.
32. Kyle J, Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:R228.
33. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ, et al. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma*. 2000;48:8–15.
34. Polonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Poyhonen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*. 2000;90:1052–9.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:17–60.
36. Tisherman SA, Barie P, Bokhari F, et al. Clinical practice guideline: endpoints of resuscitation. *J Trauma*. 2004;57:898–912.
37. Jansen TJ, Van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009;37:2827–39.
38. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care*. 2005;9:500–7.
39. Kellum JA. Disorders of acid-base balance. *Critical Care Medicine*. 2007;35:2630–6.
40. Boniatti MM, Cardoso PRC, Castilho RK, Vieira SRR. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med*. 2009;35:1377–82.
41. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med*. 2001;27:74–83.
42. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, Brown CVR, Demetriades D, Long W. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg*. 2006;191:625–30.
43. Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Braga AL, Maciel AT, Cruz-Neto LM. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:241–9.
44. Jansen TC, Van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med*. 2009;37:2827–39.
45. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anestesiol*. 2006;72:597–604.
46. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katiliys M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005;31:818–22.
47. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990;18:585–9.
48. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med*. 1994;22:121–5.
49. Vallee F, Vallet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:2218–25.
50. Toledo A, Creteur J, Vincent JL. Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med*. 2004;30:2157–65.
51. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:474–80.
52. Poeze M, Solberg B, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med*. 2005;33:2494–500.
53. Gutiérrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*. 1992;339:195–9.
54. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, et al. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2000;28:607–14.
55. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31:818–22.
56. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:516–23.
57. Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, et al. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue

- using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt.* 2005;10:034017.
58. Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, Amortegui J, Manning R, Li P, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma.* 2005;58:806–16.
 59. Beilman GJ, Groehler KE, Lazaron V, Ortner JP. NIRS measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. *Shock.* 1999;12:196–200.
 60. Podbregar M, Mozina H. Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Crit Care.* 2007;11:R6.
 61. Mesquida J, Masip J, Gili G, et al. Thenar oxygen saturation measured by near-infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med.* 2009;35:1106–9.
 62. Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, Rhee P, Puyana JC, Moore EE, et al., the StO₂ in Trauma Patients Trial Investigators. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma.* 2007;62:44–54.
 63. Creteur J. Muscle StO₂ in critically ill patients. *Curr Op Crit Care.* 2008;14:361–6.
 64. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock.* 2007;27:348–53.
 65. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32:87–92.
 66. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1549–56.
 67. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11:R101.
 68. Boerma EC, Van der Voort PH, Spronk PE, Ince C. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35:1055–60.
 69. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, Egbers PH, Gerritsen RT, Ince C. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: A prospective observational study. *Intensive Care Med.* 2008;34:1294–8.
 70. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: Responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996;14:218–25.
 71. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness—classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care.* 2006;10:221.
 72. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al., Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007;49:88–98.
 73. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31.