



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de
Valencia**

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología
290E Pediatría y sus Áreas Específicas**

TESIS DOCTORAL

**pH intramucoso gástrico (pHi) y gradiente sistémico-
regional de CO₂ en el paciente pediátrico crítico.
Monitorización continua de la perfusión tisular
esplácnica**

Tesis doctoral presentada por:

Patricia M. Roselló Millet

Dirigida por:

Profesor Juan Ignacio Muñoz Bonet

Profesor Juan Brines Solanes

Valencia, 2015

D. JUAN IGNACIO MUÑOZ BONET, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid y Profesor Asociado del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia y D. JUAN BRINES SOLANES, Doctor en Medicina y Catedrático del Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia

CERTIFICAN: Que la Tesis titulada "pH intramucoso gástrico (pHi) y gradiente sistémico-regional de CO₂ en el paciente pediátrico crítico. Monitorización continua de la perfusión tisular esplácnica" ha sido realizada por Dña. Patricia M Roselló Millet bajo nuestra dirección y, en nuestro criterio, reúne todos los méritos necesarios para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Valencia.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia a 16 de Octubre de 2015.

Prof. Dr. Juan Ignacio Muñoz Bonet

Prof. Dr. Juan Brines Solanes

A mis padres y a mis hermanos, por vuestra inestimable ayuda en cada uno de mis proyectos.

A Vila, mi gran apoyo, por su amor incondicional y por haberse encargado de todo durante mucho tiempo.

A Guillermo y a Martina, que aún siendo pequeños, siempre están ahí.

Agradecimientos

El haber podido cumplir este objetivo se debe entre otros, a varias personas, de las que he estado rodeada sobretodo en estos últimos meses.

Mis primeros agradecimientos van dirigidos a mis queridos directores de tesis, que son mucho más que eso, más que amigos, pues ya los considero familia. Juan Ignacio, tengo tanto que agradecerte que no sé por donde empezar, lo que diga me va a parecer insuficiente. Ya son muchos los años que llevamos compartiendo trabajo, alguna que otra pena pero muchísimas más alegrías, siempre con ese espíritu emprendedor que tanto te caracteriza. Gracias a ti, esta tesis es realidad.

Y que decir de mi querido "Jefe", hasta hace unos años, Juan, que confió en mí desde el primer momento, sin dudas, y del que tantas cosas he aprendido. Gracias por haberme insistido a pesar de mis reticencias, esta Tesis te la debía.

Gracias Eva, por tu amistad y tu apoyo, especialmente en este tramo final, ocupándote de todo aquello que podía facilitarme la elaboración de este trabajo.

Josele, amigo, gracias por acompañarme, hemos estado juntos en este trance, compartiendo buenos y malos momentos. Esto nos ha unido más como compañeros y lo mejor, lo hemos conseguido.

A mis queridos residentes y exresidentes, gracias a todos, y especialmente a Olga que me ayudó en la última fase de la recogida de datos y a Silvia, que te has quedado alguna que otra tarde y noche ayudandome con el Word, sin tí no habría llegado a tiempo.

A Ximo, mi amigo desde hace años y mi Jefe actual, gracias por todo lo que me has enseñado, por ser tan comprensivo y hacerme fácil que pudiera realizar esta memoria.

Julia, mi amiga y compañera, gracias por estar ahí siempre que te he necesitado.

Por supuesto, a todo el personal de la UCIP, por haber sido tan comprensivos en esos malos momentos y haber contado con sus palabras de afecto.

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTA TESIS DOCTORAL

a-vDO₂	diferencia arteriovenosa de oxígeno
ADH	hormona antidiurética
ADP	adenosindifosfato
ATP	adenosintrifosfato
BDP	broncodisplasia pulmonar
CaO₂	contenido arterial de oxígeno
CO₂gap	diferencia entre CO ₂ gástrico y arterial
CO₂gapP	CO ₂ gap sistémico-regional en porcentaje
CO₂gapPTc	diferencia entre la PgCO ₂ y la PtcCO ₂ en porcentaje
CO₂gapTc	diferencia entre la PgCO ₂ y la PtcCO ₂
CO₂gapR	CO ₂ gap sistémico-respiratorio en porcentaje
CvO₂	contenido venoso mixto de oxígeno
DO₂	transporte de oxígeno sistémico
EtCO₂	anhídrido carbónico al final de la espiración
EB	exceso de bases
EO₂	extracción de oxígeno sistémica
FC	frecuencia cardíaca
FMO	fallo multiorgánico
FPI	fallo primario del injerto
GC	gasto cardíaco
Hb	hemoglobina
[H⁺]reg	concentración de hidrogeniones regional
[H⁺]sist	concentración de hidrogeniones sistémica
HCO₃⁻	bicarbonato

IC	índice cardíaco
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
IRVS	índice de resistencias vasculares sistémicas
IRVP	índice de resistencias vasculares pulmonares
NADH	niacinadeninucleótido reducido
NAD⁺	niacinadeninucleótido oxidado
NIRS	espectroscopía cercana al infrarrojo
INVOS	in-vivo optical spectroscopy
IO	índice de oxigenación
IV	índice de ventilación
PAM	presión arterial media
PaO₂	presión arterial de oxígeno
PaCO₂	presión arterial de anhídrido carbónico
PAP	presión arterial pulmonar
PCO₂gap	diferencia PrCO ₂ - PaCO ₂
PCP	presión capilar pulmonar
PEEP	presión positiva al final de la espiración
PgCO₂	presión gástrica de anhídrido carbónico
P(g-Et)CO₂	diferencia entre la PgCO ₂ y el EtCO ₂
P(g-Et)CO₂P	diferencia entre la PgCO ₂ y el EtCO ₂ en porcentaje
pHa	pH arterial
pHgap	diferencia pHa - pHi
pHgapR	pHgap sistémico-respiratorio
pHi	pH intramucoso gástrico
pHis	pHi estándar
pHisTc	pHi estándar transcutáneo

PIP	presión inspiratoria pico
PPR	presión de perfusión renal
PrCO₂	presión regional esplácnica de CO ₂
PTcCO₂	presión transcutánea de anhídrido carbónico
PVC	presión venosa central
PvO₂	presión venosa mixta de oxígeno
Rx	rayos x
RQ	cociente respiratorio
RVP	resistencias vasculares pulmonares
RVS	resistencias vasculares sistémicas
SC	superficie corporal
SDMO	síndrome de disfunción multiorgánica
SDRA	síndrome de distrés respiratorio agudo
SIRS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SaO₂	saturación arterial de oxígeno
SvO₂	saturación venosa mixta de oxígeno
SvcO₂	saturación en la vena cava superior
SSF	suero salino fisiológico
TA	tensión arterial
TAM	tensión arterial media
TH	trasplante hepático
THO	trasplante hepático ortotópico
THP	trasplante hepático pediátrico
UCI	unidad de cuidados intensivos
VO₂	consumo de oxígeno sistémico
Vd/Vt	espacio muerto fisiológico

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. SHOCK E HIPOXIA TISULAR	3
1. Generalidades	3
2. Base celular del shock	4
3. Fisiología del transporte de O ₂	7
3.1. El sistema vascular	
3.2. Relación transporte/consumo de oxígeno	
4. Clasificación de los estados de shock según su intensidad	14
II. FISIOLOGÍA DE LA REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO	15
1. Redistribución del flujo sanguíneo durante la estimulación simpática	16
2. Redistribución del flujo sanguíneo durante el shock	17
3. El territorio esplácnico. Recuerdo anatomofisiológico	18
3.1. La circulación esplácnica	
3.2. La vellosidad intestinal	
4. La hipoxia tisular como motor del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO)	22
III. DIAGNÓSTICO DE LA HIPOXIA TISULAR	24
1. Indicadores sistémicos de hipoxia tisular	25
1.1. Acidosis metabólica sistémica	
1.2. Dependencia VO ₂ /DO ₂	
1.3. Saturación venosa mixta	
1.4. Lactato arterial	
1.5. Gradiente de temperatura	
1.6. Diuresis	
2. Indicadores de hipoxia tisular regional	31
2.1. El pH intramucoso gástrico y PCO ₂ regional	
2.2. Espectroscopia	
2.3. Oxigenación tisular	
IV. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO DEL SHOCK	34
V. TONOMETRÍA GÁSTRICA	36
1. Tonometría gástrica externa de CO ₂	36
1.1. Tonometría con suero salino (convencional)	
1.2. Tonometría con aire	
2. Tonometría con análisis "in situ" del CO ₂	41
3. Variables relacionadas con el pH. El gradiente de CO ₂	42
4. Aplicaciones clínicas	44
4.1. Predictor de mortalidad en UCI	

4.2. Utilidad para guiar la terapéutica	
4.3. Detección de isquemia celíaca y mesentérica	
4.4. Detección de disfunción del injerto en el trasplante hepático	
4.5. Predictor de éxito en la retirada de la ventilación mecánica	
4.6. Marcadores de perfusión tisular en quemados graves.	
5. Indicaciones y contraindicaciones	49
6. Controversias sobre tonometría gástrica y situación actual	50
HIPÓTESIS DE TRABAJO	53
OBJETIVOS	57
MATERIAL Y MÉTODOS	61
I. ÁMBITO DEL ESTUDIO	63
II. DISEÑO	64
III. PACIENTES, DATOS Y MUESTRAS	64
1. Pacientes	64
2. Medición de la presión gástrica de CO ₂ (PgCO ₂)	65
3. Medición de la presión transcutánea de CO ₂ (PtCO ₂)	67
4. Medición del CO ₂ al final de la espiración (EtCO ₂)	68
5. Medición de pH, lactato y gases en sangre arterial	69
6. Otras variables recogidas en los pacientes	69
7. Tratamiento de la información generada durante el período de estudio	69
IV. INTEGRACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN MUESTRAS	70
V. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	71
A. ¿Qué parámetro/s son los idóneos para monitorizar la perfusión tisular esplácnica?	73
1. Comparación de parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica	73
2. Sustitución de ecuaciones clásicas por ecuaciones simplificadas	74
3. Comparación de parámetros simplificados que miden diferencias sistémico-regionales de pH o CO ₂	76
B. ¿Puede realizarse una medición continua de las diferencias sistémico-regionales de CO ₂ ?	79
1. ¿La sustitución de PCO ₂ por EtCO ₂ en los parámetros de referencia tiene utilidad clínica para valorar la perfusión tisular esplácnica?	80
2. ¿Puede plantearse alguna alternativa para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica?	81
C. ¿Podría tener interés valorar las diferencias sistémico-respiratorias de CO ₂ ?	83
1. Parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de pH y CO ₂	83

2. Medición continua de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO ₂	85
RESULTADOS	87
I. DATOS GENERALES Y DESCRIPCIÓN DE LA SERIE	89
1. Pacientes	89
2. Enfermedad de base	89
3. Diagnóstico principal y otros diagnósticos	89
4. Supervivencia de la serie	92
II. ¿QUE PARÁMETRO/S SON LOS IDÓNEOS PARA MONITORIZAR LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?	93
1. Comparación de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica	93
1.1. Comparación pHi (cálculo clásico) versus pHis (cálculo clásico)	
1.2. Comparación pHi (cálculo clásico) versus CO ₂ gap	
1.3. Comparación pHi (cálculo clásico) versus CO ₂ gapP (porcentual)	
2. Sustitución de las ecuaciones clásicas por simplificadas	99
2.1. Comparación pHi1 (cálculo clásico) versus pHi2 (cálculo simplificado)	
2.2. Comparación pHi estándar clásico (pHis1) versus pHi estándar simplificado (pHis2)	100
2.3. Puntos de corte para el pHgap (cálculo clásico y simplificado)	
3. Comparación de los parámetros simplificados que miden diferencias sistémico-regionales de pH o CO ₂	102
3.1. Comparación pHis versus CO ₂ gap (serie completa)	
3.2. Comparación pHis versus CO ₂ gap (para valores PaCO ₂ > 50mmHg)	
3.3. Comparación pHis versus CO ₂ gapP (serie completa)	
3.4. Comparación pHis versus CO ₂ gapP (para valores PaCO ₂ > 50mmHg)	
III. ¿PUEDE REALIZARSE UNA MEDICIÓN CONTINUA DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO ₂ ?	107
1. ¿La sustitución de la PCO ₂ por el EtCO ₂ en los parámetros de referencia tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica?	107
1.1. Comparación CO ₂ gap versus P(g-Et)CO ₂	
1.2. Comparación CO ₂ gap versus P(g-Et)CO ₂ P (en porcentaje)	
1.3. Comparación pHis versus pHisEt	
1.4. Comparación pHi versus pHi Et	
1.5. Conclusión	
2. ¿Puede plantearse alguna alternativa para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica?	112
2.1 ¿Qué correlación hay entre las diferentes formas de medir la PaCO ₂	

2.2. ¿La sustitución de la PaCO ₂ por la PtCO ₂ en los parámetros de referencia, tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica?	
2.3. Conclusión	
IV. ¿PODRÍA TENER INTERÉS VALORAR LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO ₂ ?	123
1. Parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO ₂	123
1.1 Comparación con el espacio muerto fisiológico (Vd/Vt)	
1.2. Parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO ₂ . Comparación con indicadores de gravedad	
2. Medición continua de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO ₂	128
2.1. Comparación con los parámetros de referencia	
2.2. Comparación con indicadores de gravedad	
DISCUSIÓN	133
I. INTRODUCCIÓN	135
II. ¿QUE PARÁMETRO/S SON LOS IDÓNEOS PARA MONITORIZAR LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?	136
1. Comparación de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica	136
2. Sustitución de las ecuaciones clásicas por simplificadas	137
3. Comparación de los parámetros que miden diferencias sistémico-regionales	140
III. ¿PUEDE REALIZARSE UNA MEDICIÓN EN CONTINUO DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO ₂ ?	143
1. ¿La sustitución de la PCO ₂ por el EtCO ₂ en los parámetros de referencia tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico?	144
2. En caso negativo, ¿puede plantearse alguna alternativa para valorar en continuo la perfusión tisular esplácnica?	145
IV. ¿PODRÍA TENER INTERÉS VALORAR LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO ₂ ?	146
CONCLUSIONES	149
BIBLIOGRAFÍA	153

INTRODUCCIÓN

I. SHOCK E HIPOXIA TISULAR

1. GENERALIDADES

(shock = desbalance entre el aporte y las demandas de O₂ tisulares)

El shock se ha definido tradicionalmente por la presencia de un disturbio hemodinámico que provocaría la disminución del gasto cardíaco (GC). Esta disminución del GC ocasionaría la aparición de los signos clínicos que caracterizan al shock manifiesto: taquicardia, oliguria, mal relleno capilar, aumento del gradiente térmico, disminución del nivel de conciencia e hipotensión. Sin embargo, podemos encontrarnos con estados de shock que cursen con aumento del GC (al menos inicialmente), como ocurre en la fase hiperdinámica del shock séptico (1), donde los signos clínicos del shock establecido suelen ser de aparición tardía (2,3), por la puesta en marcha de los mecanismos de compensación, de manera que si nos basáramos en esos signos clínicos se retrasaría tanto el diagnóstico como el inicio del tratamiento. Ni por su patogenia, ni por sus consecuencias sobre las intervenciones terapéuticas el shock puede, definirse simplemente como un disturbio exclusivamente hemodinámico (4).

Los mecanismos patogénicos por los que muchas enfermedades ponen en peligro de forma aguda la vida son escasos. Estos son: el fracaso de la respiración, de la circulación y/o de los mecanismos homeostáticos que mantienen la constancia del medio interno (5). Simplificando todavía más, podemos afirmar que el denominador común de estos mecanismos es el compromiso en el aporte de oxígeno a los tejidos, imposibilitando su utilización por las células (4). Por lo tanto, la existencia de este desequilibrio entre el aporte de oxígeno y las demandas del organismo, es lo que define actualmente al shock. La finalidad de esta concepción es mejorar el pronóstico al facilitar el reconocimiento precoz y el tratamiento urgente de estas situaciones. Para ello, junto a los medios de monitorización actualmente disponibles en el ámbito del cuidado intensivo, que aportan información cuantitativa fiable de la función circulatoria y respiratoria, se han ido ensayando nuevas técnicas para valorar la perfusión

tisular y la oxigenación Celular, como la relación VO_2/DO_2 , el metabolismo del lactato, y el pH intramucoso gástrico, como expondremos más adelante.

2. BASE CELULAR DEL SHOCK (shock = compromiso del metabolismo aerobio celular)

El adenosintrifosfato (ATP) es la principal fuente energética para satisfacer el metabolismo celular. Su hidrólisis libera la energía necesaria para impulsar una innumerable cantidad de reacciones bioquímicas y el transporte específico de sustancias a través de las membranas, siendo por tanto indispensable para la vida. Por ello, el metabolismo de los nutrientes se utiliza básicamente para producirlo (6).

La glucolisis¹ es la ruta inicial del catabolismo de los hidratos de carbono y desempeña un papel central en la producción de energía (ATP). Tiene lugar en el citosol celular, y en ella la glucosa (también otros monosacáridos de 6 carbonos en muchas células) se desdobra, de forma anaerobia, en dos moléculas de piruvato, generando 2 moles de ATP y dos moles de NADH que, para que la glucolisis continúe, deben reoxidarse a NAD^+ (7). Esta reoxidación, en presencia de oxígeno se realiza en la cadena de transporte electrónico mitocondrial, produciendo energía adicional (8)

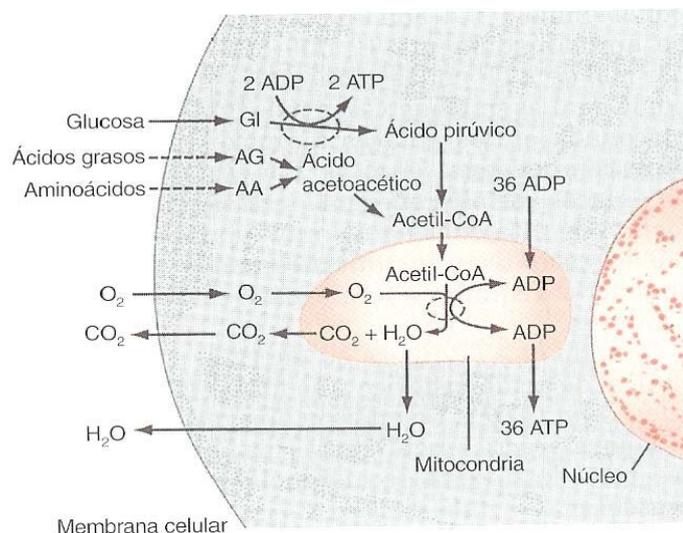


Figura.I.1 Formación de trifosfato de adenosina (ATP) en la célula, que muestra que la mayor parte del ATP se sintetiza en la mitocondria

¹ Se denomina "glucolisis" a la secuencia de reacciones mediante la cual la glucosa puede ser degradada en ausencia de oxígeno, es decir de forma anaeróbica; este término es sinónimo de "glucolisis anaeróbica". La "glucolisis aeróbica" significa la secuencia de reacciones mediante la cual la

glucosa puede ser degradada completamente a CO₂ y H₂O en presencia de oxígeno; este término es sinónimo de respiración celular.

La continuación del proceso catabólico requiere, por tanto, oxígeno y tiene lugar en el interior de la mitocondria, donde el piruvato u otros substratos orgánicos (ácidos grasos y aminoácidos) son oxidados hasta CO₂ y agua (9). (A este proceso, en el que se obtiene la mayor parte de la energía necesaria para satisfacer el metabolismo celular, se le denomina, a nivel bioquímico, **respiración celular** (Figura I.1). La conversión de glucosa en piruvato en la célula, se denomina *glucolisis aerobia*. Todo este proceso puede esquematizarse del modo siguiente:



Donde ADP es adenosindifosfato y P_i fósforo inorgánico. Por tanto, por cada mol de glucosa metabolizada por esta vía, se consumen 6 moles de oxígeno y se producen 6 moles de CO₂. De este modo, el cociente respiratorio (RQ) es igual a 1.

En ausencia de O₂, las células aerobias pueden subsistir en condiciones precarias y durante un tiempo limitado generando ATP mediante la glucolisis, reoxidando entonces el NADH generado mediante la reducción del piruvato a lactato. Este proceso, que tiene escaso rendimiento energético pero que no requiere oxígeno, se denomina *glucolisis anaerobia* o simplemente *glicolisis*, y puede esquematizarse del modo siguiente:



A medida que las reservas de ATP son hidrolizadas, se sintetiza ácido láctico que libera hidrogeniones con aparición de acidosis tisular (10,11). El descenso del pH intracelular producirá cambios en la carga eléctrica de enzimas proteicos, ocasionando alteraciones en su estructura y función, ya alterada por el déficit de ATP. Se producirán también alteraciones en la permeabilidad de membranas, con activación de proteasas, lipasas, xantina-oxidasa y liberación de metabolitos potencialmente tóxicos (adenina, radicales libres de O₂, xantinas, hipoxantinas, inopina, etc) que agravarán el daño celular, conduciendo todo ello a la muerte celular (6,10,12). (Figura I.2)

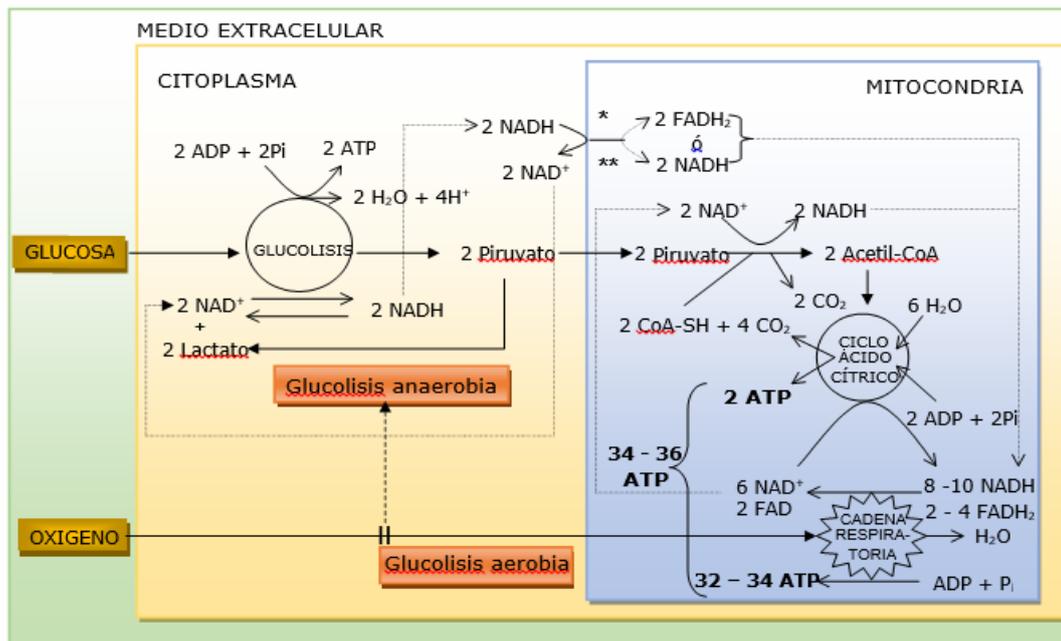


Figura I.2. Glucólisis aerobia y anaerobia.

La presencia o ausencia de oxígeno determina la ruta a seguir por el piruvato generado desde la glucosa. La respiración celular (proceso catabólico intramitocondrial) puede dividirse en 3 etapas: 1ª) El piruvato u otros sustratos orgánicos son metabolizados hasta formar acetil-CoA. 2ª) La acetil-CoA es oxidada en el ciclo del ácido cítrico, produciendo CO₂, nuevas moléculas de transportadores electrónicos reducidos (principalmente NADH) y una pequeña cantidad de ATP. 3ª) Transporte electrónico y fosforilación oxidativa: todos los transportadores electrónicos reducidos se reoxidan, transfiriendo sus electrones, en un proceso escalonado (la cadena respiratoria), al O₂ que se reduce a agua, produciendo con ello la energía necesaria para la síntesis de la mayor parte del ATP generado por la respiración. El O₂ es por tanto, el aceptor electrónico terminal. La oxidación mitocondrial de un mol de NADH produce 3 moles de ATP, mientras que uno de FADH₂ produce solo 2. Por tanto, como se observa en la figura, la cantidad de ATP producido por mol de glucosa variará de 32-34 moles, según el tipo de transportador utilizado para transferir los equivalentes reductores generados en el citosol a la mitocondria. El transportador utilizado (Lanzadera glicerol-fosfato (*) ó malato/aspartato (**)) varía según el tipo de célula. Obsérvese el escaso rendimiento energético por mol de glucosa de la glucólisis anaerobia (2 moles de ATP) frente a la glucólisis aerobia (2 + 34-36 = 36-38 moles de ATP).

Así pues, cuando la fosforilación oxidativa está comprometida en algún territorio orgánico, podemos afirmar que de mantenerse e intensificarse, conducirá a un estado de shock. Por tanto, en el momento actual no podemos definir el shock simplemente como un disturbio hemodinámico, sino como un *"desequilibrio entre el aporte de oxígeno y las necesidades*

del organismo, que compromete el metabolismo celular aerobio", caracterizándose por la aparición de consumo de oxígeno (VO_2) dependiente de aportes (DO_2) y acidosis tisular láctica (4,5,9,11).

3. FISIOLÓGÍA DEL TRANSPORTE DE O_2 .

Revisaremos sumariamente el papel del sistema vascular y la relación entre el transporte y el consumo de oxígeno.

3.1. El sistema vascular.

Una vez oxigenada la sangre en los pulmones, debe ser distribuida por la circulación sistémica hasta los tejidos, según sus necesidades y funciones (Figura I.3). La circulación arterial sistémica, que parte del corazón y termina en los esfínteres precapilares, es la encargada de realizar esta función. Básicamente está constituida por una sucesiva división de vasos, que van disminuyendo de calibre y en cuyo interior la sangre circula a una velocidad y tensión progresivamente menor, a causa de las resistencias vasculares (13). Sin embargo, la superficie vascular total dependiente de una arteria, aumenta de forma progresiva hasta alcanzar el máximo en el territorio capilar. Así por ejemplo, la suma total de los capilares procedentes de la arteria mesentérica superior tiene un calibre 400 veces superior al de la propia arteria (14). No es posible perfundir todo este gran lecho vascular. Se requieren, por tanto, sistemas que distribuyan el flujo sanguíneo según las necesidades de los tejidos. Para ello el sistema vascular se estructura, de modo general, como sigue:

Grandes arterias (capa media elástica): tensión arterial (TA) 120/70 mmHg; Velocidad \approx 33 cm/seg.; área transversal o superficie total 2,5 cm². Su función es impulsar y regularizar el flujo sanguíneo pulsátil del corazón.

Pequeñas arterias (capa media de tipo muscular): TA 80/60 mmHg; V \approx 10 cm/seg.; superficie total 20 cm². La contracción muscular modifica la luz del vaso y determina, la distribución del flujo y la resistencia vascular. Se les denomina, junto con las arteriolas, vasos de resistencia.

Arteriolas (media con 1-2 capas regulares de células musculares): \varnothing \approx 20-40 μ m; TA 30 mmHg; V \approx 0,2 cm/seg.; superficie total 40 cm². Las variaciones en el tono de su pared muscular, permiten ocluir su luz o

aumentar varias veces su diámetro, pudiendo por tanto modificar ampliamente la cuantía de flujo sanguíneo que se pone a disposición de la red capilar que de ella depende, en función a las necesidades del tejido. Se ramifican de 2 a 5 veces hasta las arteriolas terminales (metarteriolas), cuya capa muscular se estructura de modo intermitente en 1-2 capas anulares para formar los *esfínteres precapilares* (15). Estas estructuras actúan como válvulas de control, regulando el número de capilares que están perfundidos en una red capilar y definiendo, con ello, la distancia capilar-célula. Determinante clave de la función de intercambio metabólico (16) (Figura I.4).

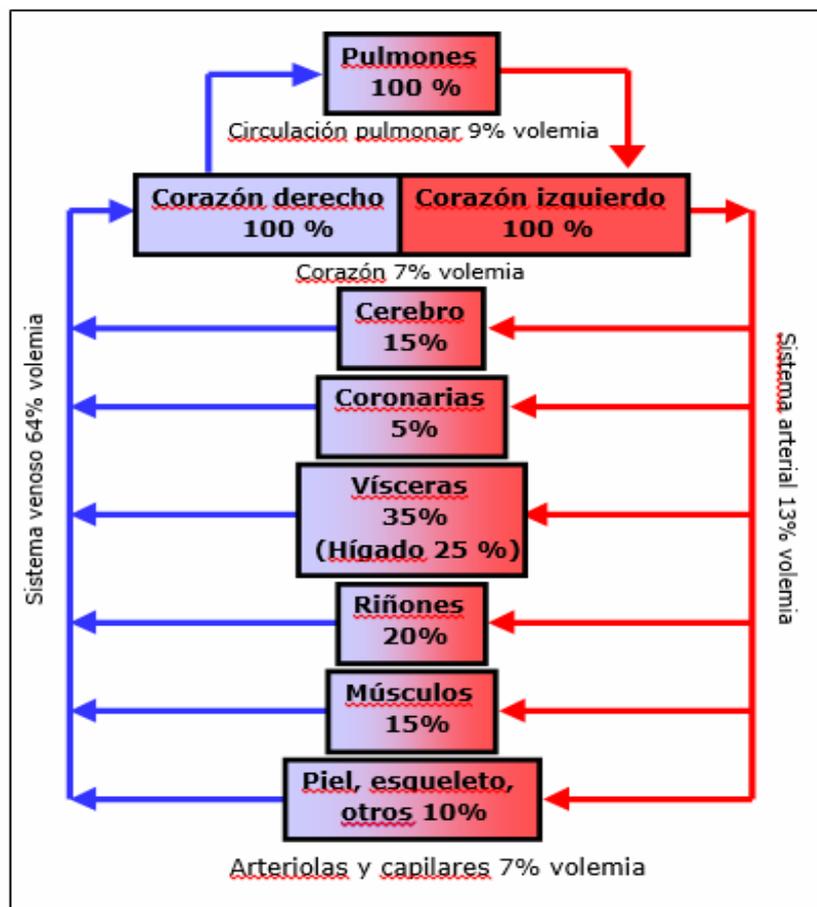


Figura I.3. El sistema vascular. El porcentaje de flujo que recibe un territorio vascular depende de: 1) Sus necesidades metabólicas. Así órganos con gran actividad metabólica, como corazón y cerebro, reciben una alta proporción de flujo sanguíneo con relación a su peso. 2) Su función. Órganos con funciones de intercambio o depuración como pulmones, riñón o hígado, necesitan recibir grandes proporciones de flujo sanguíneo para realizar su función, aún cuando sus propios requerimientos energéticos puedan ser menores.

Anastomosis arteriovenosas: actúan como cortocircuitos entre la circulación arterial y venosa. Poseen dispositivos de apertura y cierre similares a los de los esfínteres precapilares y, en coordinación con ellos, regulan la cantidad de oxígeno que un tejido es capaz de extraer de la sangre.

Red capilar (longitud 0,3-1 mm; $\varnothing \approx 5-15 \mu\text{m}$): presión capilar 20-10 mmHg; $V \approx 0,03 \text{ cm/seg.}$; superficie total 2500 cm^2 . En ellos se produce el intercambio gaseoso y metabólico. Para ello su pared es muy delgada y permeable a moléculas pequeñas. Algunos capilares son de gran diámetro, constituyendo *canales capilares preferenciales* que, aunque poseen funciones de intercambio metabólico, también actúan como cortocircuitos entre la circulación arterial y venosa. Otros de menor tamaño constituyen los capilares auténticos.

Vénulas y venas pequeñas: poseen una delgada pared muscular espiral dispuesta en espiral con una presión venosa 15-0 mmHg. Superficie total $250, \text{ y } 80 \text{ cm}^2$ respectivamente. En función de su tono muscular ejercen funciones de almacenamiento sanguíneo. Se les denomina, por ello, vasos de capacitancia (17).

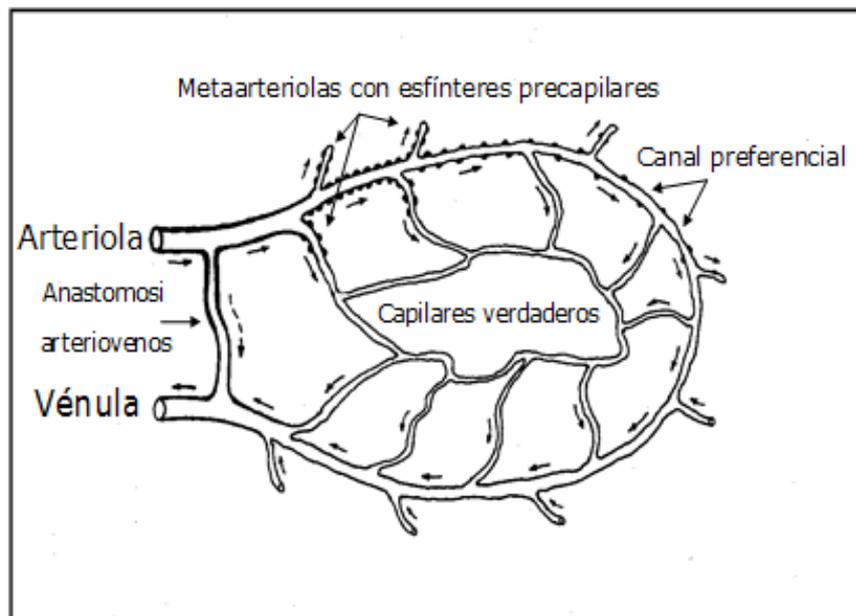


Figura 1.4. Representación esquemática de la microcirculación sanguínea. Obsérvese la disposición intermitente (anular) de la capa muscular en las metaarteriolas, constituyendo los esfínteres precapilares.

3.2. Relación transporte/consumo de oxígeno.

El transporte o aporte de Oxígeno (DO_2) es el resultado del producto del GC (expresado en relación a la superficie corporal) por el contenido arterial de O_2 (Tabla I.1), y representa la oferta total de oxígeno que el sistema cardiovascular pone a disposición del organismo. En situaciones normales su valor oscila entre 500 y 700 ml/min/m² (5).

El consumo de oxígeno (VO_2) representa el oxígeno captado por los tejidos y su valor viene determinado por las necesidades del metabolismo celular y no por el valor del DO_2 (10,18). Puede ser medido por calorimetría indirecta o calculado mediante el producto del GC por la diferencia arteriovenosa de O_2 . Su valor varía normalmente entre 120 y 200 ml/min/m².

Fórmulas	Valores Normales
Indice cardíaco (IC)=GC/SC	3,5 - 5,5 L/min/m ²
Contenido de Oxígeno: $CaO_2 = Hb * 1,34 * SaO_2 + 0,003 * PaO_2$ $CvO_2 = Hb * 1,34 * SvO_2 + 0,003 * PvO_2$	16 - 20 mL/dL 11-15 mL/dL
$a-vDO_2 = CaO_2 - CvO_2$	3-6 mL/dL
Transporte de oxígeno (DO_2) = CI * CaO_2 * 10	500 - 700 mL/min/m ²
Consumo de oxígeno (VO_2) = CI * $a-vDO_2$ * 10	120 - 200 mL/min/m ²
Extracción de oxígeno (EO_2) = $VO_2 * 100 / DO_2$	15 - 30 %

Tabla I.1. Índice cardíaco y parámetros relacionados con el oxígeno.

GC: gasto cardíaco. SC: superficie corporal. CaO_2 : contenido de oxígeno arterial. CvO_2 contenido de oxígeno venoso mixto. Hb: gramos de hemoglobina por dL. 1,34: constante que representa, aproximadamente, los mL de oxígeno que se combinan con cada gramo de Hb. SaO_2 y SvO_2 : % de saturación de la hemoglobina arterial y venosa mixta respectivamente. 0,003: constante de solubilidad del O_2 (mL de O_2 / dL de agua de la sangre). PaO_2 y PvO_2 : presión de oxígeno arterial y venosa mixta (de arterial pulmonar). $a-vDO_2$: diferencia arteriovenosa de O_2 . Obsérvese como a PO_2 fisiológicas, el contenido de oxígeno disuelto en la sangre ($0,003 * PO_2$), apenas modifica el contenido total.

Como vemos, en condiciones normales el DO_2 es mucho mayor que el VO_2 , de forma que la extracción de oxígeno por el organismo (EO_2), representa solo el 20–30 % del oxígeno transportado (aun cuando algunos tejidos, como el miocardio, extraen hasta el 60-70% del oxígeno que reciben). Este hecho proporciona al organismo un amplio margen de seguridad, de forma que, ante un aumento del VO_2 (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), hipertermia, hiperactividad, \uparrow trabajo respiratorio,...) o una disminución del DO_2 (anemización, hipoxia, \downarrow GC), el organismo responderá incrementando el porcentaje de oxígeno extraído, de forma que no se genere deuda de O_2 (5). La deuda de O_2 sería la diferencia integral entre el nivel de VO_2 previo al estado crítico y los niveles que transcurren durante ese período.

En el paciente crítico estos desequilibrios pueden ser fácilmente detectados mediante la medición continua de la saturación venosa mixta (SvO_2). Descensos de la misma indican incrementos en la EO_2 que deben ser investigados, aunque no necesariamente implican existencia de deuda de oxígeno (Figura I.13).

La base anatómica de este mecanismo de compensación es la apertura de un mayor número de esfínteres precapilares, disminuyendo, de ese modo, la sangre que se cortocircuita a través de los canales capilares preferenciales y las anastomosis arteriovenosas (10,18). De esta forma aumenta la superficie capilar total perfundida y disminuye la distancia capilar-célula, incrementando con ello la EO_2 (el desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina colabora también en este incremento de la EO_2). Cuando este mecanismo no es suficiente para mantener un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos, se produce una disminución del tono arteriolar aumentando la cuantía total de flujo sanguíneo que se pone a disposición de la red capilar que de él depende (40). Este mecanismo potencia al anterior, al proporcionar flujo sanguíneo suficiente para perfundir un mayor número de capilares.

Un incremento en la demanda metabólica suficientemente "extenso", producirá un aumento del retorno venoso al corazón que, de modo automático, responderá bombeando toda la sangre de nuevo a los tejidos (34). Este incremento compensador del gasto cardíaco va a aumentar,

todavía más, la eficacia de los dos mecanismos anteriores. Por tanto: 1) El flujo sanguíneo en cada tejido está regulado normalmente por las necesidades del mismo. 2) El GC está controlado principalmente por la suma de todos los flujos tisulares locales.

Como vemos, aumentos significativos del VO_2 van a ocasionar aumentos compensatorios del DO_2 . Y en condiciones normales, gracias a los mecanismos de compensación comentados, descensos del DO_2 no van a condicionar modificaciones del VO_2 , ya que éste viene determinado solo por las necesidades del metabolismo celular (30,39). Por el mismo motivo, si mediante intervención terapéutica incrementamos el DO_2 , no se producen tampoco cambios en el VO_2 . El VO_2 es por tanto "independiente", en condiciones normales, de los cambios en el DO_2 .

Sin embargo, si el DO_2 disminuye todavía más, los mecanismos de compensación se agotan, alcanzándose un *valor crítico* a partir del cual, nuevas disminuciones sí van a ocasionar descensos del VO_2 (16,19,20). En este punto, en el que el consumo de oxígeno se hace "dependiente" del transporte, comienza a aparecer deuda de oxígeno de forma que, al menos en algún territorio orgánico, el metabolismo celular aerobio se ve comprometido, incrementándose la producción de lactato al recurrir la célula al metabolismo anaerobio (19,21) (Figura I.5). Para confirmar la existencia de esta relación anormal entre VO_2 y DO_2 , se puede recurrir a aumentar el DO_2 mediante la administración de líquidos o inotrópicos (dobutamina) y observar el comportamiento del VO_2 (1,22). De esta forma, Shibutani et al observaron, en pacientes anestesiados para la realización de bypass coronario, que este valor crítico se situaba en torno a 330 mL/min/m² ó 8-10 mL/min/Kg (23). En este punto, la SvO_2 había descendido hasta el 30% y la EO_2 se había incrementado hasta el 60%.

El concepto de valor crítico de DO_2 por debajo del cual el VO_2 se hace dependiente del DO_2 es válido, pero el valor crítico a partir del cual esto ocurre no puede ser aplicado en la práctica clínica, y esto por varios motivos:

- El mecanismo por el cual disminuye el DO_2 condiciona el nivel crítico al cual el VO_2 se hace dependiente. Así por ejemplo, el tejido intestinal

tolera la hipoxia mucho mejor que la isquemia, observándose en un modelo experimental de intestino canino que el VO_2 se volvía dependiente de aportes cuando la DO_2 descendía al 60%, 51% y 36% del nivel basal, tras inducir isquemia pura, hipoxemia-isquemia o hipoxemia pura respectivamente (24). Además durante la hipoxemia pura en ocasiones no se llegaba a observar esta dependencia al fallecer el animal por paro cardíaco, al ser estas cifras de DO_2 insuficientes para cubrir las necesidades del miocardio (como se comentó la extracción de O_2 por el miocardio es mucho mayor que la sistémica, por lo que este mecanismo de compensación se agota antes en el miocardio). Estos hallazgos sugieren que, gracias a los mecanismos de compensación comentados, la extracción de oxígeno por los tejidos (o al menos, por el intestino) no se ve limitada mientras el flujo sanguíneo esté conservado (10). De igual modo, los descensos del DO_2 por anemia son bien tolerados pese a amplios cambios en el hematocrito central, ya que, el hematocrito capilar se mantiene relativamente constante, debido a la necesaria capa de plasma que debe existir entre el endotelio y el hematíe (16).

- Los valores referidos por Shibutani et al, se obtuvieron en pacientes anestesiados y en situación metabólica basal. Pero el paciente crítico a menudo presenta un incremento en sus necesidades metabólicas, como ocurre en pacientes con SRIS (25,26). En estos pacientes el valor crítico será mayor (Figura I.5).
- Por último, los pacientes con shock séptico o SDRA, además de mostrar un incremento en sus necesidades metabólicas, experimentan anomalías distributivas del flujo sanguíneo que limitan la capacidad del organismo para extraer oxígeno (27,28). Podemos encontrarnos con situaciones de hipoxia tisular, manifestadas por dependencia VO_2/DO_2 e hiperlactacidemia, a pesar de la existencia de un DO_2 normal o elevado y una extracción de O_2 baja (<30%). Por estos motivos, el valor crítico será también mayor en estos pacientes. En el shock séptico, algún estudio lo ha situado en torno a 15 mL/min./kg (29), aunque este valor probablemente varíe ampliamente de unos pacientes a otros.

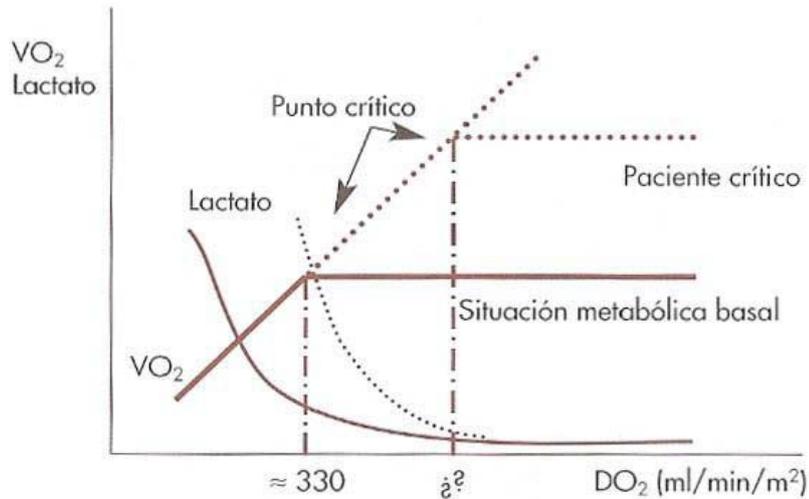


Figura 1.5. Obsérvese en el paciente crítico (SIRS, shock séptico, etc.) como el punto crítico se encuentra, a menudo, a un nivel de DO_2 superior al observado en el paciente en situación metabólica basal. El punto crítico de la relación VO_2/DO_2 , lo es también para la relación lactato/ DO_2 .

4. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTADOS DE SHOCK SEGÚN SU INTENSIDAD

Como hemos visto, tras una agresión importante el organismo pone en marcha una serie de mecanismos de compensación para mantener una oxigenación tisular adecuada en todos los tejidos (aumento de la extracción de O_2 y del gasto cardíaco, movilización de sangre y líquidos para mantener la volemia, desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, etc.). Cuando se agotan estos mecanismos, aparece deuda de oxígeno, pero no de modo generalizado (16). Para ello, el organismo responde provocando una *redistribución del flujo sanguíneo* encaminada a preservar la función de "órganos nobles" como cerebro y corazón, a expensas de disminuir la perfusión de órganos no vitales como la piel y el territorio esplácnico², comprometiendo el metabolismo aerobio en estos tejidos y generando, por tanto, deuda de O_2 concentrada, o incluso confinada en el territorio esplácnico (30). A esta situación clínica (que puede durar minutos, horas o días) se la denomina fase de *shock compensado u oculto* (4,31), ya que suele pasar desapercibida para el clínico, al ser difícilmente detectada a través de los parámetros clínicos,

²Al hablar de "territorio esplácnico" nos referiremos al espacio visceral de la cavidad abdominal.

hemodinámicos (TA, FC, GC, perfusión periférica, diuresis, etc.) y de oxigenación global (DO_2 , VO_2). Si sigue disminuyendo el aporte de O_2 a los tejidos, el cuadro evolucionará hacia el *shock descompensado*, con aparición de hipotensión, taquicardia, vasoconstricción periférica, acidosis sistémica, y oliguria (32). La recuperación del cuadro de shock descompensado se produce de modo inverso, por lo que nos podemos encontrar con la persistencia de situaciones de shock oculto (hipoperfusión regional) pese a la restitución de los "parámetros clínicos y hemodinámicos sistémicos a límites considerados normales" (12,33).

Estas situaciones de shock compensado, identificadas por la presencia de acidosis en la mucosa intestinal, son extremadamente frecuentes en el paciente crítico. Mostrando algún estudio que, al ingreso en UCI, el 30 % de los pacientes (médicos o quirúrgicos) se encuentran en situación de shock compensado y del resto, el 85 % desarrollarán al menos un episodio transitorio de shock compensado durante su estancia (34). En otro estudio, el 50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva desarrollaron episodios transitorios de shock compensado el día de su intervención (35).

II. FISIOLÓGIA DE LA REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO.

El flujo sanguíneo en cada tejido está regulado normalmente por las necesidades del mismo, de forma que ante una aguda reducción del DO_2 aparece una respuesta vasodilatadora compensadora por parte de las arteriolas y los esfínteres precapilares para tratar de mantener la perfusión del tejido. De este modo, una disminución en la presión de perfusión produce una caída en el flujo sanguíneo mucho menor de la esperada (Figura I.6) (36).

Esta *vasodilatación autorregulatoria*, que es también responsable de la hiperemia reactiva que se produce después de períodos de oclusión vascular (37), es una respuesta de adaptación circulatoria primaria en la evolución de las especies, siendo anterior al desarrollo de los mecanismos de respuesta adrenérgica y humoral como la liberación de angiotensina II, lo que explica que, en la mayoría de los tejidos, predomine sobre el efecto vasoconstrictor de éstos.

Los mecanismos implicados en esta respuesta vasodilatadora de las arteriolas precapilares son dos: 1) Una respuesta miogénica directa a la reducción en la presión de perfusión. 2) Una respuesta metabólica a la acumulación local de metabolitos isquémicos como la adenosina (38).

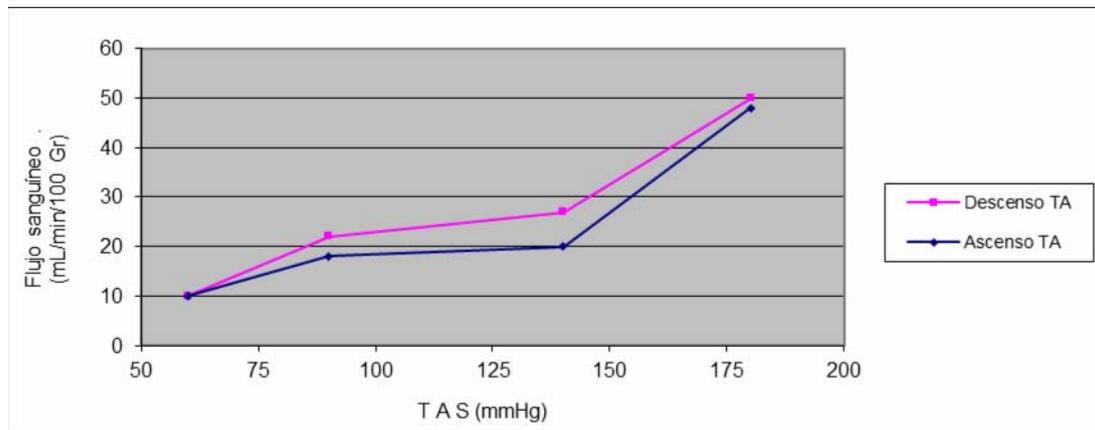


Figura I.6. Autorregulación del flujo sanguíneo en un asa de intestino delgado de perro. Obsérvese como, dentro de ciertos rangos, las modificaciones de la tensión arterial (por ascenso de la misma o por descenso) no condicionan variaciones significativas del flujo sanguíneo (adaptado de Shepfered et al).

En el territorio esplácnico, sin embargo, la respuesta adrenérgica y humoral es especialmente intensa, condicionando el predominio del efecto vasoconstrictor y con ello, la redistribución del flujo sanguíneo (39). La duración e intensidad de esta redistribución del flujo, así como sus consecuencias, va a depender de la situación del paciente y de los mecanismos implicados en su producción.

1. REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO DURANTE LA ESTIMULACIÓN SIMPÁTICA.

El intestino posee una rica inervación simpática, cuya estimulación en situaciones de estrés, libera noradrenalina y causa una intensa vasoconstricción de arteriolas (vasos de resistencia) y vénulas (vasos de capacitancia). Como consecuencia de su acción sobre las vénulas, disminuye el volumen de sangre que estas contienen, desplazándolo hacia otras zonas de la circulación sistémica. En el adulto, este mecanismo de autotransfusión puede proporcionar hasta un 30% de volumen sanguíneo adicional. Esta venoconstricción, que no tiene escape autorregulador (40), es un mecanismo fundamental de la respuesta hemodinámica al shock

(17). Su acción sobre las arterias, es la responsable de la derivación del flujo sanguíneo esplácnico hacia otros tejidos. Así por ejemplo, en situaciones de ejercicio intenso el flujo se dirigirá hacia musculatura esquelética y miocárdica. Ahora bien, tras un corto periodo de tiempo, la liberación de mediadores locales en respuesta a la isquemia, contrarresta los efectos de la vasoconstricción simpática, con el consiguiente retorno del flujo sanguíneo para cubrir las necesidades del territorio esplácnico (37). A este mecanismo se le denomina *escape autorregulador* (Figura I.7). De este modo, la sangre del territorio esplácnico puede utilizarse durante cortos periodos para cubrir el incremento de las demandas en otros territorios, sin provocar alteraciones a este nivel (40).

2. REDISTRIBUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO DURANTE EL SHOCK.

En presencia de shock, a la estimulación simpática se suman la descarga adrenérgica y la liberación de angiotensina II. El resultado es un potente y selectivo efecto vasoconstrictor sobre el territorio esplácnico, que anula el mecanismo de escape autorregulador y conduce, por tanto, a la aparición de deuda de oxígeno concentrada, o incluso confinada a este territorio (12,38,39). La base estructural determinante de esta especial forma de reaccionar por parte del territorio esplácnico parece ser el aumento en el número de receptores para angiotensina II expresado en la superficie de las células musculares lisas de las arteriolas intestinales. De este modo, diversos trabajos muestran la relación existente entre el aumento de concentración de la angiotensina II y la reducción del flujo esplácnico (41).

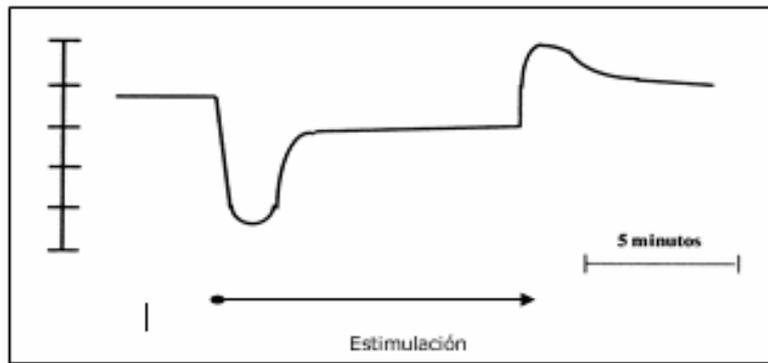


Figura 1.7. Regulación del flujo esplácnico durante la estimulación simpática. Obsérvese: 1) El progresivo aumento del flujo durante la estimulación simpática (escape autorregulatorio). 2) El aumento del flujo por encima de los valores basales tras el cese del estímulo (hiperemia de reperfusión) (Tomado de(37)).

3. EL TERRITORIO ESPLÁCNICO. RECUERDO ANATOMOFISIOLÓGICO

La redistribución del flujo sanguíneo en situaciones de shock, junto a algunas características anatomofisiológicas, que vuelven a la mucosa intestinal especialmente susceptible a la hipoxia y que se revisan a continuación, condicionan que el intestino sea el primer órgano en afectarse ante situaciones de hipoperfusión/hipoxia y el último en recuperarse (11,42,43). Por ello, la monitorización de la oxigenación tisular a este nivel nos permitirá conocer precózmemente estas situaciones y prevenir su agravamiento posterior, así como asegurar una recuperación completa tras un episodio de shock descompensado (4,11,43).

Por otro lado, aunque el tracto gastrointestinal ha sido enfocado casi exclusivamente desde la óptica de su función como órgano digestivo, ya en 1856 Claude Bernard observó que, junto a su papel en la digestión y absorción, "la mucosa intestinal tiene una importante función como *barrera defensiva* que evita la autodigestión del estómago por su secreción ácida e impide la invasión de toxinas desde la luz intestinal" (38). El fracaso de esta función, cuando la perfusión intestinal se ve comprometida, va a tener importantes repercusiones en el pronóstico del paciente crítico, como veremos más adelante.

3.1. La circulación esplácnica

La circulación esplácnica se encarga del riego sanguíneo del estómago, intestino, bazo, páncreas e hígado (Figura I.8 y I.9). Característicamente, toda la sangre que atraviesa el intestino, el bazo y el páncreas fluye a continuación hacia el hígado por la vena porta.

Este flujo sanguíneo secundario a través del hígado permite, entre otras cosas, que las células del sistema reticuloendotelial que revisten los sinusoides hepáticos, eliminen las bacterias y otras partículas potencialmente peligrosas que desde el aparato gastrointestinal puedan haber pasado a la circulación portal, evitando así su paso a la circulación general (40).

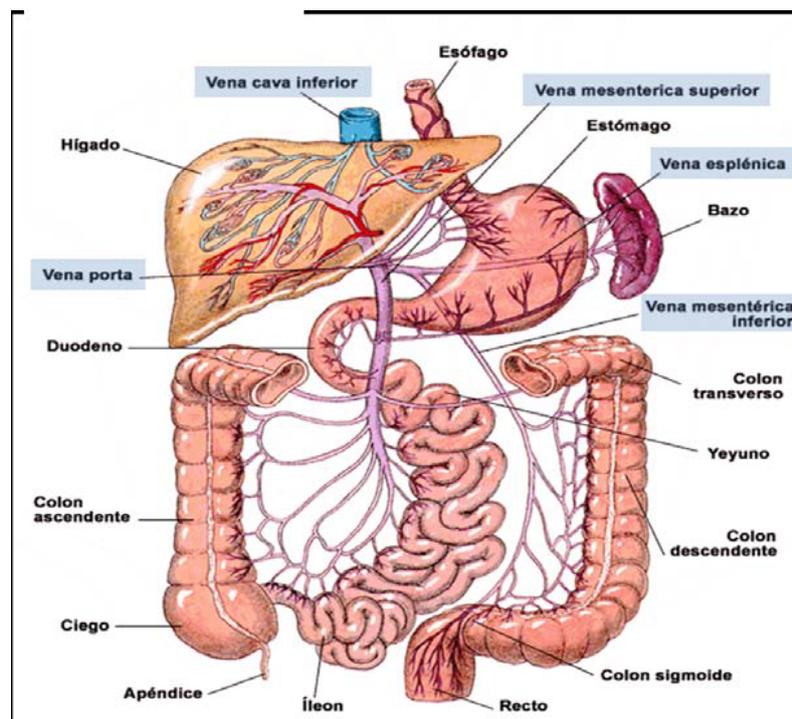


Figura I.8. Drenaje venoso del territorio esplácnico

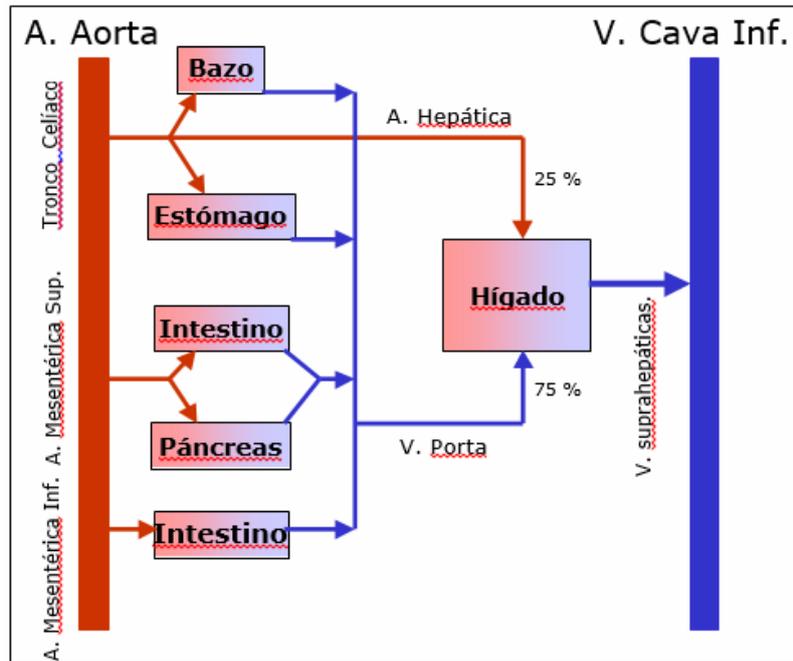


Figura I.9. Circulación esplácnica. Esta constituida por varias circulaciones en paralelo que confluyen en el hígado a través de la vena porta (sangre venosa). El hígado recibe además de forma directa desde el tronco celíaco, un suministro arterial de oxígeno. Todo este flujo se dirige, en condiciones normales (ausencia de shunt portocava), a la circulación sistémica a través de las venas suprahepáticas.

En condiciones normales y en situación de reposo, la circulación esplácnica es la circulación regional de mayor tamaño, ya que recibe alrededor del 25% del gasto cardíaco y contiene el 30% de la volemia (38,44,45). El hígado recibe el total del flujo lo cual, expresado en relación al peso del órgano, representa alrededor de 100-120 mL/min./100 g de tejido hepático (x1,5 el flujo sanguíneo miocárdico y doble del 2 flujo sanguíneo cerebral) (68). De este flujo, unos 80-100 mL/min/100 g proceden de la vena porta que, como vimos, recoge la circulación del resto de órganos, siendo el flujo que recibe cada uno de ellos directamente proporcional a su nivel de actividad metabólica (44). A la circulación mesentérica le corresponde un 75% de este flujo. Lo cual representa unos 40 mL/min/100 g en el intestino delgado y unos 20 mL/min/100 g en el grueso (45). Este aporte equivale a unas 10 veces el flujo que recibe el músculo esquelético en reposo y es la mitad del miocárdico (45,46). El intestino posee por tanto unas necesidades metabólicas basales elevadas.

Dentro del intestino, los vasos arteriales se dividen en 3 circuitos en paralelo que se dirigen a las distintas capas de la pared intestinal (38). El 60% del flujo se dirige hacia la mucosa y el 40% restante a las capas submucosa (20-25%) muscular y serosa (15-20%) (47). La máxima actividad metabólica corresponde, por tanto, a la mucosa intestinal (44). Además la cuantía del flujo se va a incrementar en las fases de mayor actividad del aparato gastrointestinal. Así por ejemplo, en la hora siguiente a una comida, este incremento puede multiplicar varias veces el riego sanguíneo basal de la mucosa (40).

3.2. La vellosidad intestinal

Diariamente el intestino absorbe unos 8-9 litros de líquidos, entre líquido ingerido ($\approx 1,5-2$ L) y segregado por el aparato gastrointestinal (≈ 7 L). Para cumplir esta misión existen en todo el intestino delgado millones de pequeñas excrecencias de la mucosa, de alrededor de 1 mm de longitud llamadas vellosidades. Gracias a ellas, el área de absorción aumenta unas 10 veces y, junto con las válvulas conniventes y el borde en cepillo del epitelio intestinal, permiten que la superficie absorptiva intestinal alcance unos 250 m^2 (aproximadamente el área de una pista de tenis) (48).

De especial interés es la disposición del flujo sanguíneo a contracorriente de arteriolas y vénulas en la vellosidad (Figura I.10): el aporte arterial proviene de 1 ó 2 arteriolas que discurren en su eje y su drenaje venoso sigue una dirección opuesta, estando estos vasos muy próximos unos a otros. Esta disposición anatómica, aunque mejora la función absorptiva de la mucosa al aumentar su superficie total, la vuelve más susceptible a la isquemia ya que, hasta un 70-80% del oxígeno sanguíneo difunde desde las arteriolas directamente hacia las vénulas adyacentes, sin contribuir a las necesidades metabólicas de la vellosidad. De este modo, la presión de oxígeno en la punta de la vellosidad es mucho menor que la de la sangre que entra en la misma (47,49). En condiciones normales, este cortocircuito del oxígeno desde arteriola a vénula, no es peligroso para la vellosidad, pero cuando se produce una reducción del flujo sanguíneo, la falta de oxígeno en los extremos de la vellosidad puede ser tan intensa que conduzca a la necrosis de la punta o de la totalidad de la misma.

Otra característica anatómica facilita la vulnerabilidad de la vellosidad a la hipoxia durante estados de bajo flujo: la arteriola nutricia de la vellosidad nace en ángulo recto con respecto a su vaso de origen. Esto ocasiona que, debido a la característica agrupación de los hematíes en el centro de la corriente sanguínea, la sangre que llega a la vellosidad tenga un hematocrito menor, disminuyendo por tanto, la disponibilidad de oxígeno de la mucosa (50).

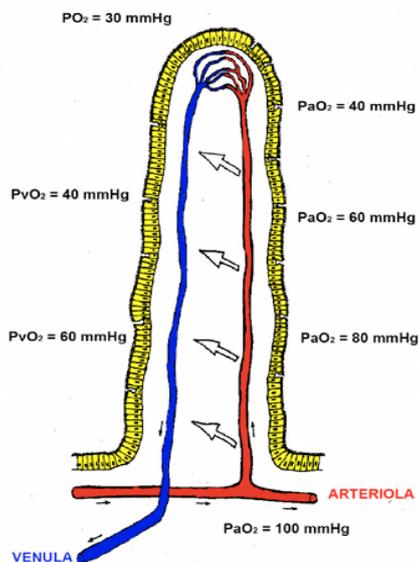


Figura 1.10. Disposición del flujo sanguíneo a contracorriente en la vellosidad. Obsérvese como: 1) la PaO_2 va disminuyendo a lo largo del recorrido de la arteriola, siendo mínimo en la punta de la vellosidad. 2) La arteriola nutricia de la vellosidad nace en ángulo recto con respecto a su vaso de origen. (Adaptado de (48)).

4. LA HIPOXIA TISULAR COMO MOTOR DEL SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICO (SDMO).

Los pacientes que ingresan en intensivos en situación de shock o sufren algún episodio de hipotensión prolongada o maniobras de resucitación durante su estancia, son más susceptibles a sufrir problemas sépticos graves y algunos acaban desarrollando un cuadro de fracaso de diversos órganos y sistemas, el cual se denominó inicialmente Síndrome de Fallo Multiorgánico (SFMO), que conlleva elevada mortalidad (51,52). Actualmente se denomina Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), pues define mejor el carácter progresivo de la alteración, en el que se asocia el fracaso completo de un órgano con la disfunción intensa de otro o leve de un tercero. Se acepta, que el SDMO es el fracaso de dos o más de los siguientes órganos o sistemas: cardiovascular, respiratorio, neurológico,

renal, hematológico, gastrointestinal o hepático . Las tasas de mortalidad en el adulto del SDMO oscilan entre el 40 y el 80% según las series (52).

El SDMO es el resultado de la incontrolada actuación de diferentes mediadores bioquímicos (endotoxina, complemento, TNF y otras citoquinas) y celulares (macrófagos, neutrófilos), en cuya activación inicial juega un papel primordial la hipoxia tisular, como lo demuestra el hecho de que cualquier proceso (infecciones, traumatismos, quemaduras extensas, pancreatitis, etc.) que ocasione una situación más o menos prolongada de shock, pueda desencadenarlo (16,45,53,54). Estos episodios de hipoxia tisular pueden pasar desapercibidos para el clínico cuando se relacionan con situaciones de shock oculto, lo cual explicaría el hecho de que el SDMO pueda aparecer tardíamente, en una fase en la que el paciente parecía ya estabilizado (4).

En la génesis del SDMO desde estas situaciones de shock oculto, el intestino parece jugar un importante papel (4,45,55,56). Así, la redistribución del flujo sanguíneo ocasionaría la aparición de déficit de oxígeno intestinal, que si es suficientemente intenso y duradero conducirá a su alteración estructural y a la pérdida de sus funciones. Hanssen y colaboradores detectaron elevaciones significativas en los niveles sistémicos de interleucina 6 y 8 en los pacientes sometidos a cirugía reparadora de aneurisma aórtico toraco-abdominal que presentaron lesión hipóxico-isquémica intestinal secundaria al clampaje aortico y circulación extracorpórea (11). Entre ellas, su función de barrera protectora frente a microorganismos (fundamentalmente bacilos gram negativos) y/o sus toxinas (lípidos A o endotoxina fundamentalmente), que se encuentran normalmente en su luz, permitiendo el paso de estas sustancias a la circulación mesentérica (traslocación bacteriana/endotoxemia endógena respectivamente) (45,54-59). En cualquier caso, el efecto final es el mantenimiento de una situación sistémica de inflamación e inestabilidad hemodinámica que, prolongada en el tiempo, conduce al Síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO).

Así pues, puede afirmarse que el territorio esplácnico es víctima de las situaciones de inestabilidad hemodinámica, pero si se prolonga su estado de

hipoperfusión, se convierte en mantenedor e incluso amplificador de las mismas.

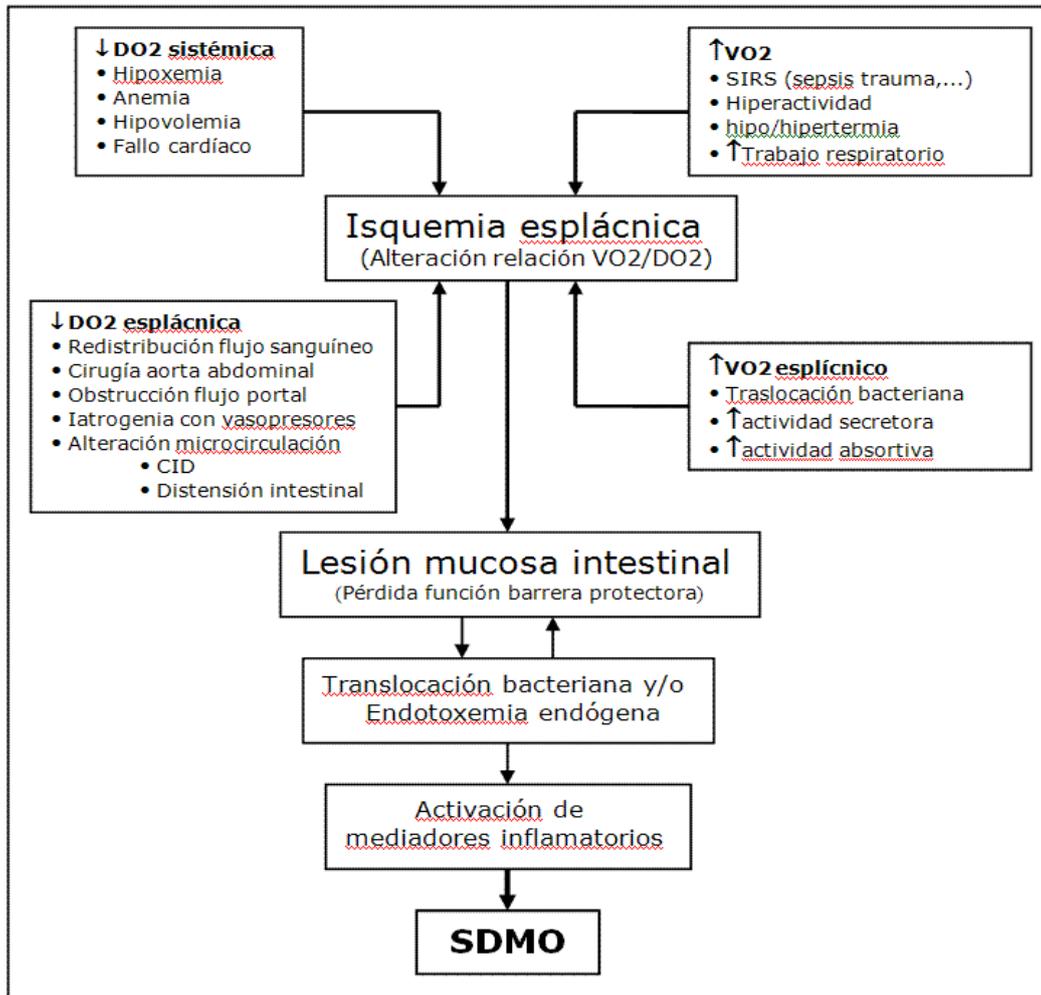


Figura I.11. Participación del intestino en la génesis del FMO desde situaciones de shock oculto.

III. DIAGNÓSTICO DE LA HIPOXIA TISULAR

Los dispositivos actuales de monitorización actualmente en el ámbito del cuidado intensivo, aportan información cuantitativa fiable para conocer la función circulatoria y/o respiratoria, pero apenas disponemos de datos objetivos para conocer la perfusión tisular y la oxigenación celular, y la mayoría de los que disponemos, no contemplan las diferencias regionales entre los territorios orgánicos (5,16). Por estos motivos, para realizar un diagnóstico precoz de estas situaciones se requiere, junto a un alto índice de sospecha, una valoración conjunta, cuidadosa y repetida de los datos clínicos, analíticos y de monitorización disponibles.

1. INDICADORES SISTÉMICOS DE HIPOXIA TISULAR

Los más empleados incluyen la valoración de la acidosis metabólica sistémica, el cálculo de la dependencia VO_2/DO_2 , la medición continua de la saturación venosa mixta, el lactato arterial, el gradiente de temperatura y la diuresis.

1.1. Acidosis metabólica sistémica.

La acidosis metabólica sistémica, valorada mediante la medición del pH arterial y el cálculo del exceso de bases y del bicarbonato, constituye un signo tardío y atenuado de hipoxia tisular, al ser reflejo global de los cambios ocurridos en todos los órganos (5,60). Por tanto, las alteraciones ocurridas en las zonas del organismo que más interesan al caso, (territorio esplácnico) pueden pasar desapercibidas (61). Además, carece de especificidad, ya que frecuentemente no está causada por hipoxia tisular, sino por pérdida de bases (renal, digestiva, deshidratación, etc.) o producción de ácidos (cetoacidosis diabética), circunstancias cuyas implicaciones pronósticas son completamente diferentes.

En una serie de transplantes hepáticos pediátricos se ha demostrado que el pH arterial a menudo subestima el grado real de acidosis tisular y su normalidad no descarta la existencia de acidosis regional secundaria a hipoperfusión tisular (shock oculto) (Fig I.12)(62).

El *exceso de bases* (EB) es también un indicador de shock y un predictor fiable de la gravedad de la lesión traumática y de la mortalidad. Un $EB < -5$ se ha relacionado con una mortalidad del 37% en niños politraumatizados (63). En este mismo estudio, el EB demostró ser más sensible para detectar el shock que las constantes vitales al ingreso, pues no se detectaron diferencias significativas en la TA, ni en la FC de los niños acidóticos con respecto a los que no lo estaban. Un $EB < -8$ al ingreso debe hacer sospechar la existencia de lesiones potencialmente mortales y de un shock descompensado. La incapacidad para corregir el déficit de bases durante las primeras 24 horas conlleva una elevada mortalidad.

Como veremos posteriormente, la determinación de ácido láctico en sangre arterial o venosa ha demostrado ser más precoz y más predictivo que el EB (64).

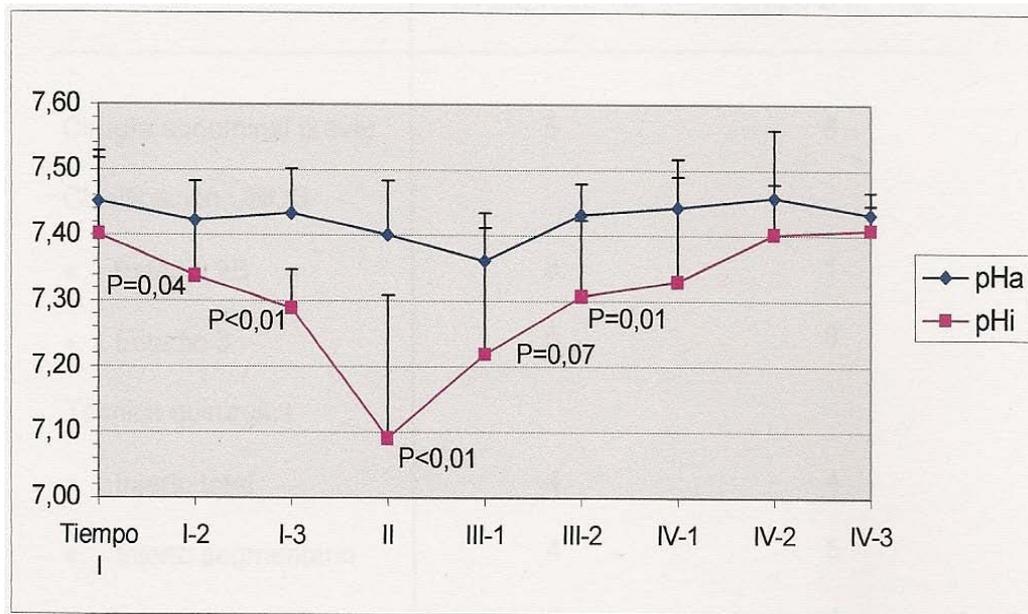


Figura I.12. Evolución el pH arterial y el pH intramucoso gástrico durante el trasplante hepático pediátrico (n=17). Se realizaron mediciones de ambos parámetros tras la inducción anestésica (basal) y en los distintos tiempos de la cirugía y postoperatorio inmediato: inicio cirugía (basal). Fase preanhepática (I-2 y I-3). Final fase anhepática (II). Repercusión (III-1 y III-2). Postoperatorio inmediato (IV-1 a 3). Obsérvese como las alteraciones producidas por el trasplante en la perfusión intestinal, objetivadas por el descenso del pHi (monitorización regional), no pudieron ser detectadas por el pH arterial (62).

1.2. Dependencia VO_2/DO_2 .

El cálculo del DO_2 mide la eficacia de la circulación y el VO_2 representa la cantidad de O_2 que captan los tejidos, pero no sus necesidades (5). A través del comportamiento del VO_2 al aumentar el DO_2 (por ejemplo administrando una carga de volumen o incrementando la perfusión de dobutamina en $5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) se puede poner de manifiesto, como se comentó anteriormente, deuda de O_2 (dependencia entre aporte y consumo) (1,5,19,22,65) pero estos hallazgos a menudo son difíciles de interpretar en la clínica, ya que el VO_2 no es constante en el tiempo (p.ej. un incremento coincidente de la temperatura, un aumento de trabajo respiratorio, e incluso el incremento del índice metabólico a consecuencia de la perfusión de catecolaminas, pueden producir incrementos del VO_2 no relacionados con dependencia VO_2/DO_2) (65).

Por otro lado, la monitorización de estos parámetros se realiza habitualmente mediante la medición del GC por termodilución. Para ello, se requiere la colocación de un catéter de Swan-Ganz que, a menudo, resulta difícil y no exenta de riesgos en el paciente pediátrico crítico (sobre todo en el lactante) (66). Su alto coste también limita su utilización (67). La medición de estos parámetros mediante técnicas menos invasivas, como la calorimetría indirecta, puede ser de mayor utilidad en pediatría.

1.3 Saturación venosa mixta.

La medición continua de la saturación venosa mixta (SvO_2) refleja, en tiempo real, el equilibrio entre el aporte y las demandas de O_2 (Figura I.13) y su descenso representa un signo precoz de desequilibrio entre ambos parámetros que debe ser investigado (aumento en la extracción de O_2) (5,16), pero no necesariamente indica la existencia de hipoxia tisular, al menos inicialmente (45). Además, al ser una determinación sistémica, y por consiguiente global, presenta la misma imprecisión que la acidosis sistémica, por lo que valores estables en el límite bajo de la normalidad, no permiten excluir la existencia de acidosis tisular regional. Por otro lado, aunque es muy útil en el shock cardiogénico o hipovolémico como guía de la terapéutica, las alteraciones distributivas del flujo sanguíneo características del shock séptico condicionan que carezca de utilidad en estos pacientes (27). Por último, su monitorización requiere, también, la colocación de un catéter de oximetría continua en arteria pulmonar, lo que limita su utilización en el campo pediátrico.

La *Saturación en la vena cava superior* ($SvcO_2$) (68) es más accesible que la SvO_2 y mantiene una buena correlación con ella, aunque la medición no es representativa de la totalidad del organismo, razón por la que su utilidad sigue siendo motivo de controversia. En pacientes en shock, la $SvcO_2$ es una media de un 10% más alta que la SvO_2 . Niveles de SvO_2 <60%-65% o de $SvcO_2$ <70% se asocian con un incremento de la mortalidad en el shock de cualquier etiología. En dos estudios realizados en pacientes con trauma y hemorragia, aquellos que presentaban una saturación en la vena cava superior ($SvcO_2$) <65% necesitaron mayores esfuerzos de reanimación y mayor intervención quirúrgica independientemente de las constantes vitales (69). Por otro lado, el grupo

de trabajo internacional que ha elaborado las guías de actuación en el manejo de la sepsis ("Surviving Sepsis Campaign") (70) aconseja el uso tanto de la SvO₂ como de la SvcO₂, para guiar las medidas terapéuticas. En este sentido, varios trabajos han demostrado un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes con shock séptico cuyo tratamiento se guió de forma precoz para lograr SvcO₂ ≥70%.

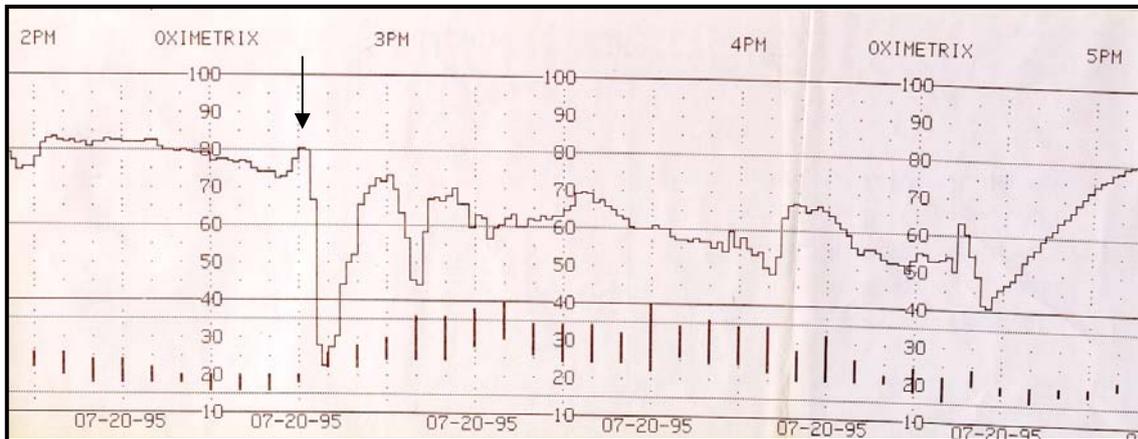


Figura I.13. Registro continuo de la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂), en un modelo de trasplante hepático experimental. La flecha indica el desclampaje vascular. Nótese la caída de la SvO₂ con relación a la inestabilidad hemodinámica propia del Síndrome Postreperfusión que presentó el animal (62)

Por último, señalar que se puede realizar una monitorización continua de la saturación venosa de O₂ mediante el empleo de sistemas de fibra óptica. Posiblemente la tendencia evolutiva de la saturación venosa de O₂ resulte más valiosa que mediciones aisladas de la misma (71)

1.4 Lactato arterial.

En cuanto a la hiperlactacidemia en el paciente con sepsis o insuficiencia circulatoria tendremos en cuenta varios aspectos: 1) Se relaciona con dependencia VO₂/DO₂, como demostraron Crowell (72) y Cain (73) en estudios realizados en perros, (Figura I.6) y posteriormente Haupt (19) y Astiz (1) en pacientes sépticos. 2) Tiene valor pronóstico: Weil et al observan que la supervivencia disminuía del 90 al 10% cuando los niveles de lactato se incrementaban de 2 a 8 mmol/L (74). Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores, como: Stacpoole (75) que observó que solo el 21% de los pacientes sobrevivían a su estancia en UCI cuando existía acidosis láctica significativa (lactato > 5 mmol/L y pHa < 7,35 ó EB < -6

mmol/L). Y más recientemente Siegel (76) que ha relacionado sus niveles con la predicción de supervivencia tras cirugía cardíaca en niños. En dos trabajos más recientes Regueira(77) y Soliman (78) obtienen similares resultados en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. 3) Su evolución en el tiempo nos puede permitir valorar la eficacia de las medidas terapéuticas instauradas. Así Rackow et al observaron que en pacientes que sobreviven al shock séptico, la hiperlactacidemia disminuía del 5 al 10% por hora, mostrando a las 24 horas un descenso de, al menos, el 50% en respuesta a las medidas terapéuticas instauradas (79). Por el contrario, en los pacientes que fallecían el lactato no disminuía o se incrementaba.

Las últimas generaciones de gasómetros (medición del pH y gases en sangre) incorporan la posibilidad de medir los valores del ácido láctico, lo cual nos permite su monitorización continuada como parámetro de seguimiento del metabolismo tisular. No obstante, la significación de sus valores en sangre varía según el lugar del sistema circulatorio en el que se tome la muestra (80). Así: a) la muestra de sangre arterial o la de arteria pulmonar representan el valor medio del ácido láctico de todo el organismo, b) la muestra de sangre venosa de una vena periférica expresa el valor del ácido láctico del territorio tisular tributario de la misma, c) la muestra de sangre de las cavas representa los valores de láctico del territorio corporal correspondiente.

Por estos motivos, las mediciones seriadas de lactato han sido propuestas para guiar la terapéutica (79). De este modo, su nivel al ingreso nos permite valorar si nos encontramos en situación de deuda de O₂ (dependencia VO₂/DO₂). En tal caso, la evolución del lactato, en mediciones repetidas cada 4-6 horas, nos permitirá evaluar si las medidas terapéuticas instauradas son adecuadas o deben intensificarse y/o modificarse.

La hipoxia tisular es, por tanto, una causa frecuente de acidosis láctica, al incrementarse su producción como consecuencia del compromiso del metabolismo aerobio celular (acidosis láctica tipo A de la clasificación de Cohen y Woods). Sin embargo, existen otras causas de hiperlactacidemia no relacionada con hipoxia tisular (acidosis láctica tipo B de la clasificación de Cohen y Woods): diabetes mellitus, fallo hepático o renal, intoxicaciones,

errores innatos del metabolismo, etc), que hay que tener presente a la hora de valorar su significado (81). En efecto, el lactato producido en el organismo es transportado a tejidos altamente aerobios, como el hígado o el corazón, que pueden seguir catabolizándolo mediante la respiración (previa reconversión en piruvato), o pueden volver a convertirlo en glucosa, mediante la neoglucogénesis (7). Por tanto, una alteración de su metabolismo (fundamentalmente hepático), será también causa de hiperlactacidemia (82,83). En consecuencia, el lactato no puede ser considerado un metabolito terminal de una ruta metabólica muerta. Sino más bien, un producto intermediario del metabolismo con funciones de almacenamiento y generación de energía en distintos tejidos (7).

Por último, al tratarse de una determinación sistémica, es probable que su sensibilidad sea menor que la de las técnicas de monitorización regional (61).

1.5 Gradiente de temperatura.

La sangre, entre otras funciones, también tiene la de distribuir el calor corporal por todo el organismo. Esta distribución varía de acuerdo a la situación hemodinámica existente. Cuando se produce una vasoconstricción periférica disminuye el transporte de calor a la periferia, con enfriamiento de la misma e incremento de la temperatura central. Por el contrario, cuando aumenta el flujo periférico, la temperatura distal también aumenta. Por tanto, la temperatura periférica depende preferentemente del flujo sanguíneo a la circulación periférica, pero sobre ella también influye el intercambio de calor a través de la piel con el medio ambiente. La temperatura central se mide en el recto o en el esófago y la temperatura periférica, en el pulpejo del dedo pulgar de la mano o en el del primer dedo del pie. La diferencia entre ambas temperaturas define la temperatura diferencial o gradiente de temperatura. En el niño, la temperatura diferencial oscila alrededor de $5.5^{\circ}\text{C} \pm 1.9^{\circ}\text{C}$, de acuerdo a la edad, temperatura ambiental y humedad (84).

1.6 Diuresis.

El volumen minuto urinario constituye una información adicional muy importante de la perfusión periférica, ya que cuando la función renal está

conservada y no existen estímulos adicionales de oliguria o poliuria (hipovolemia, deshidratación, secreción de ADH, etc.), la diuresis expresa el filtrado glomerular, el cual a su vez traduce el estado del gasto cardiaco.

2. INDICADORES DE HIPOXIA TISULAR REGIONAL

Analizaremos a continuación el pH intramucoso gástrico y la PCO_2 regional, el papel de la espectroscopia en la monitorización de la perfusión tisular y la valoración directa de la oxigenación muscular.

2.1. El pH intramucoso gástrico y PCO_2 regional

2.1.1. El territorio esplácnico como centinela del organismo.

Ante un insuficiente aporte de oxígeno, la célula utiliza la glucólisis anaerobia en un intento de mantener la función celular normal, lo que ocasiona un acúmulo de ácido láctico y la liberación de hidrogeniones provenientes de la hidrólisis del ATP, provocando una disminución del pH tisular (11). De este modo, los cambios tempranos en el pH tisular son útiles para evaluar la oxigenación de ese tejido y el estado de su microcirculación (61).

En el apartado II.2, vimos como en el paciente grave, cuando se agotan los mecanismos de compensación para mantener una adecuada oxigenación en todos los tejidos, la respuesta neurohumoral del organismo provoca una redistribución del flujo sanguíneo encaminada a preservar la función de "órganos nobles" como cerebro y corazón, a expensas de disminuir la perfusión de "órganos no vitales" como la piel y el territorio esplácnico (16). A diferencia de la piel, el territorio esplácnico y especialmente la mucosa intestinal posee unas necesidades metabólicas elevadas, que junto a determinadas características anatómicas que la hacen especialmente susceptible a la hipoxia, explican que el intestino sea el primer órgano en afectarse ante situaciones de hipoperfusión/hipoxia y el último en recuperarse (61,85). Por ello, la valoración de la *oxigenación tisular* a este nivel, mediante la monitorización del pHi , nos permitirá detectar precozmente estas situaciones y prevenir su agravamiento posterior, así como asegurar una recuperación completa tras un episodio de shock descompensado (85-87)

2.1.2. Concepto de tonometría aplicado a la fisiología del intercambio gaseoso.

El pHi puede ser medido con un microelectrodo insertado en la mucosa gástrica, pero la invasividad del método, la imposibilidad de recalibración y la frecuente desinserción del electrodo, lo hacen impracticable en la clínica (88). Por ello recurrimos a la medición indirecta del pHi (89), basándonos en el principio de la tonometría, por el que los gases difunden libremente a través de los tejidos. Así, en 1959 Boda y Murányi (90) realizaron una estimación de la PCO₂ arterial en más de 400 niños poliomielíticos ventilados mecánicamente, utilizando una sonda de tonometría similar a las actuales e insertada en el estómago a través de la nariz. Su experiencia clínica les llevó a concluir que: 1) La tensión de CO₂ arterial puede ser estimada con razonable exactitud con el método gastrotonométrico. 2) En pacientes en situación de shock grave, la PCO₂ del tonómetro puede ser engañosamente elevada. Sin embargo, no llegaron a interpretar el mecanismo causal de este último hecho. Estos resultados fueron confirmados posteriormente por Bergofsky (91) al demostrar que el fluido en la luz de un órgano hueco (vejiga urinaria, vesícula biliar, estómago), equilibra la tensión de los gases (PO₂ y PCO₂) con la de las células y tejidos que lo contienen, y estos a su vez con los de la sangre que los irriga. Y simultáneamente también por Dawson (92) que observó en animales de experimentación como la PO₂ y la PCO₂ medida en el suero salino instilado en bolsas de intestino experimentaban cambios proporcionales a los de la sangre.

En 1982 Fiddian-Green et al (93) utilizan estas observaciones para postular que el pH de la mucosa intestinal puede ser calculado de modo indirecto. Esta hipótesis se basa en dos asunciones: 1) La PCO₂ medida tonométricamente se aproxima a la de la mucosa intestinal, ya que el CO₂, por su alta capacidad de difusión, alcanza con rapidez el equilibrio entre el tejido y el líquido intraluminal. 2) La concentración de bicarbonato en la mucosa intestinal está en equilibrio con la del lecho capilar intestinal, y ésta a su vez, con la de la sangre arterial (11). De este modo, el cálculo del pHi puede realizarse mediante una modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pHi = 6.1 + \log_{10} ([HCO_3^-] / P_rCO_2 * 0,03)$$

Donde 6,1 es el pK del sistema HCO_3^- / CO_2 en plasma a 37°C; $[HCO_3^-]$ es la concentración arterial de bicarbonato (mM/L); P_rCO_2 es la PCO_2 de la sonda de tonometría ajustada al tiempo de equilibrio; 0,03 la constante de solubilidad del CO_2 en plasma a 37°C.

Así pues, las engañosas elevaciones de la PCO_2 del estómago en relación con la PCO_2 arterial, observadas por Boda y Murányi en pacientes en situación de shock grave, se corresponderían con caídas del pHi a consecuencia de la hipoperfusión regional tisular.

Grum et al (25), en 1984 desarrollan una sonda de tonometría que constituye la base de los actuales equipos comerciales (Figura I.14). Utilizando este equipo en perros, observaron como el pHi permanecía constante mientras el flujo sanguíneo se mantuviera por encima de un valor crítico. Por debajo de éste el pHi disminuía. Además, estos descensos del pHi se acompañaron de descensos en el consumo de O_2 . En 1990 Antonsson et al (88) validan la técnica mediante la comparación del pHi calculado tonométricamente con el obtenido desde microelectrodos implantados directamente en la mucosa del estómago.

En el apartado V se describe ampliamente la técnica de la tonometría gástrica.

2.2. Espectroscopía.

En los últimos años se están publicando trabajos que muestran la posible utilidad de aplicar las técnicas de *espectroscopia* en la monitorización de la perfusión tisular somática.

La espectroscopia se basa en la capacidad de la luz con longitudes de onda de 700 a 1000 nm. de pasar a través de tejidos como la piel, el músculo y el hueso. Se usa una cantidad de luz conocida para iluminar el tejido. La cantidad de luz recuperada posteriormente, depende de la cantidad de luz absorbida por los cromóforos en el tejido, fundamentalmente la hemoglobina, la mioglobina y citocromo a3, variando esta absorción con el porcentaje de oxigenación de los dos primeros y el estado de oxidación del segundo. Se están empleando técnicas basadas en

la luz cercana al infrarrojo (NIRS) mediante el método INVOS, aplicando los sensores a nivel de la fosa renal (niveles vertebrales T10-L2) (94) o sobre la pared abdominal anterior (95) así como otras modalidades de espectrofotometría (luz blanca asociada a luz láser, como en el dispositivo O2C-Oxygen to see[®]) que permiten no sólo la medición de la saturación tisular de oxígeno, sino incluso monitorizar los cambios en el flujo sanguíneo tisular y la concentración local de hemoglobina (96,97). Recientemente se han incorporado al mercado nuevos sistemas de monitorización como el *NoninSensmart*[®] que incorpora en su tecnología una 4ª longitud de onda y así proporciona un valor absoluto en lugar de relativo o tendencial. Esto se basa en la ley de Beer-Lambert sobre absorción de luz en los tejidos (98).

2.3. Oxigenación muscular.

Mediante una aguja se introduce un sensor en el músculo deltoides, para medir cambios en las concentraciones de oxígeno de la zona. El músculo sufre una rápida vasoconstricción en el shock, si bien no tiene el papel del lecho esplácnico como desencadenante del shock y fallo multiorgánico. Estudios recientes parecen obtener resultados superponibles a la tonometría gástrica con esta técnica.

IV. OBJETIVOS DE TRATAMIENTO DEL SHOCK

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento convencional del paciente crítico ha estado dirigido hacia el mantenimiento de un transporte global de oxígeno (DO_2) "normal" (57,61). De esta manera, no siempre se asegura una oxigenación tisular adecuada ya que, la adaptación de la perfusión tisular a las necesidades metabólicas de las células, función esencial del sistema circulatorio, no puede ser asegurada (16,89). Así, previamente a la introducción de los primeros sistemas de monitorización regional, Shoemaker et al observaron, en pacientes con shock traumático y postquirúrgico, que los supervivientes habían presentado valores de GC, DO_2 y VO_2 más altos que los no supervivientes (86,99). En base a ello, desarrollaron estudios prospectivos en los que observaron que las intervenciones terapéuticas encaminadas a conseguir "niveles

supranormales" de GC ($IC > 4,5 \text{ L/min/m}^2$) y $DO_2 (>600 \text{ ml/min/m}^2)$, ocasionaban una disminución de la mortalidad al limitar la aparición de dependencia VO_2/DO_2 , ya que, estos pacientes presentaron también niveles más altos de $VO_2 (> 170 \text{ ml/min/m}^2)$ (86,100). Igualmente, se observó una alta mortalidad en los pacientes que, a pesar de ser sobretratados, no alcanzaron estos objetivos (100). Estos hallazgos han sido corroborados también, por otros autores, en pacientes politraumatizados, con shock séptico y SDRA. Confirmando todos ellos la importancia pronóstica del déficit de oxígeno tisular regional (53,101,102).

Por todo ello, el objetivo de tratamiento del shock no debería ser solo conseguir la normalización de los parámetros hemodinámicos o relacionados con el oxígeno, sino llevar a estos parámetros a niveles que aseguren una oxigenación tisular adecuada (4).

Sin embargo, muchos supervivientes no sobretratados presentaron valores normales o incluso bajos de DO_2 . Además, estos niveles supranormales de DO_2 , a menudo no pueden ser alcanzados en pacientes con afecciones cardiorrespiratorias graves (p. ej. SDRA, ICC, etc.), pues puede conducir al fracaso del órgano insuficiente y con ello, a un aumento de la mortalidad. En estos pacientes, el clínico puede verse obligado, por tanto, a aceptar valores normales o incluso bajos de DO_2 (103). Este hecho, puede explicar porqué estudios prospectivos posteriores más amplios y diseñados para demostrar la utilidad de esta "terapia hemodinámica supranormal" han mostrado resultados discordantes (104). Así, la supervivencia puede aumentar (105), disminuir (106) o no modificarse (107). Este tipo de intervenciones puede tener, por lo tanto, tener efectos beneficiosos, al impedir la aparición de episodios de shock oculto, o perjudiciales, cuando no existe hipoperfusión regional y este sobretratamiento puede ocasionar yatrogenia. Por este motivo, esta actitud terapéutica, no puede ser recomendada de forma generalizada (102,106,107), debiendo aplicarse solo a aquellos pacientes en situación de shock oculto.

Utilizando técnicas de monitorización regional como la tonometría gástrica, y sistémicas como la valoración seriada del lactato arterial, se ha observado que el valor crítico del DO_2 es muy variable, de forma que

muchos pacientes no presentan deuda de oxígeno (pHi y lactato arterial normales) con valores normales o incluso bajos de DO_2 , como demostró Shibutani et al en pacientes anestesiados (23). Sobretratar a estos pacientes probablemente no suponga un beneficio y pueda ser causa de iatrogenia (103). Por todo lo dicho, parece más adecuado en el momento actual, guiar el tratamiento del paciente crítico de forma individualizada, en función de los parámetros que de forma directa valoran la oxigenación tisular, que utilizar unos arbitrarios objetivos hemodinámicos o de oxigenación sistémicos (57), datos de los que, por otra parte, pocas veces se dispone en el paciente crítico pediátrico.

V. TONOMETRÍA GÁSTRICA

Es una técnica que se introdujo en la década de los noventa en las unidades de cuidados intensivos para monitorizar la oxigenación tisular a nivel de la mucosa gastrointestinal. Según el lugar en que se realice la medición del CO_2 de la luz del tubo digestivo ($PgCO_2$) se diferencian 2 tipos de medición, la tonometría externa y la interna.

1. TONOMETRÍA GÁSTRICA EXTERNA DE CO_2

La técnica de la valoración del CO_2 en la luz gástrica consiste en la colocación de una sonda nasogástrica modificada que dispone de un balón de silicona terminal permeable al CO_2 que se deja alojado en estómago (24). Es radiopaca para facilitar su correcta ubicación por Rx (Figura I.14). Es por tanto una técnica poco invasiva (89,108).

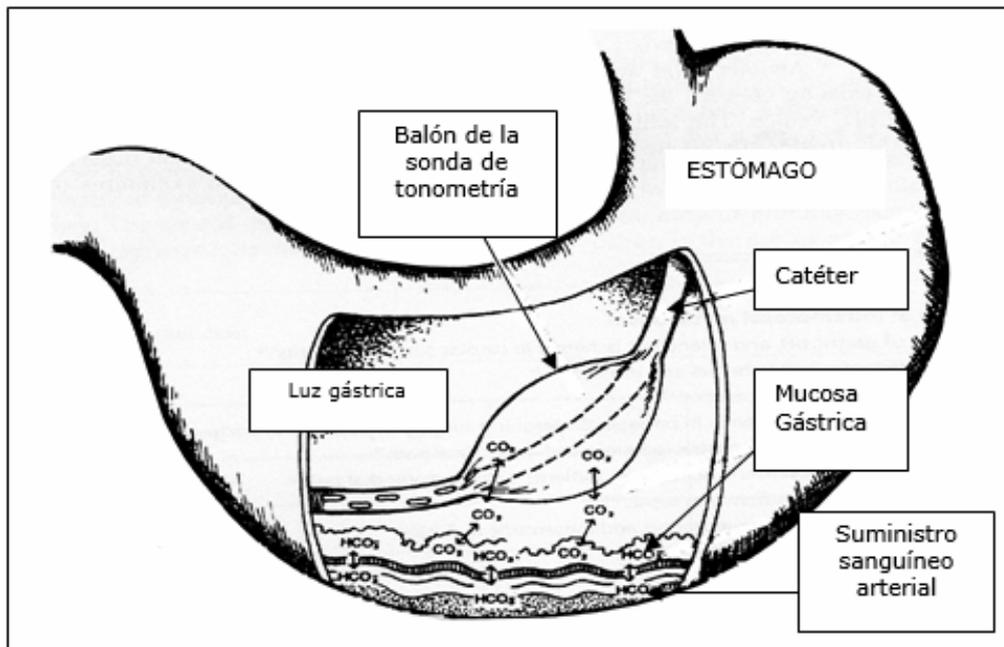


Figura I.14. Principios de funcionamiento de la sonda de tonometría gástrica. La PCO_2 medida tonométricamente se aproxima a la de la mucosa intestinal, ya que el CO_2 , por su alta capacidad de difusión, alcanza con rapidez el equilibrio entre el tejido y el líquido intraluminal. 2) La concentración de bicarbonato en la mucosa intestinal está en equilibrio con la del lecho capilar intestinal, y ésta a su vez, con la de la sangre arterial. Adaptado de (108).

Existen dos modalidades según el medio con que se rellene el balón:

1.1 Tonometría con suero salino (convencional).

Es la técnica utilizada inicialmente y con la que se dispone de mayor experiencia, de modo que, la mayor parte de los estudios que han valorado su utilidad, se han basado en ella. Requiere, sin embargo, un tiempo de aprendizaje para obtener resultados fiables (109). El procedimiento de medida tiene lugar en 2 tiempos:

1º Medición de la $PgCO_2$. Previamente a la inserción del catéter debe realizarse un purgado cuidadoso del balón con suero salino fisiológico, para eliminar el aire que contenga. Tras su inserción se rellena con 2,5 mL del mismo suero, que se mantiene durante un periodo de equilibrio (mínimo 30'), que debe conocerse en caso de ser menor de 90 minutos, para realizar la corrección (Figura I.13). Al extraer la muestra debe desecharse el primer mL, que corresponde al espacio muerto del catéter, conservarse de forma

anaeróbica (herméticamente cerrada) y procesarla inmediatamente para que sea fiable.

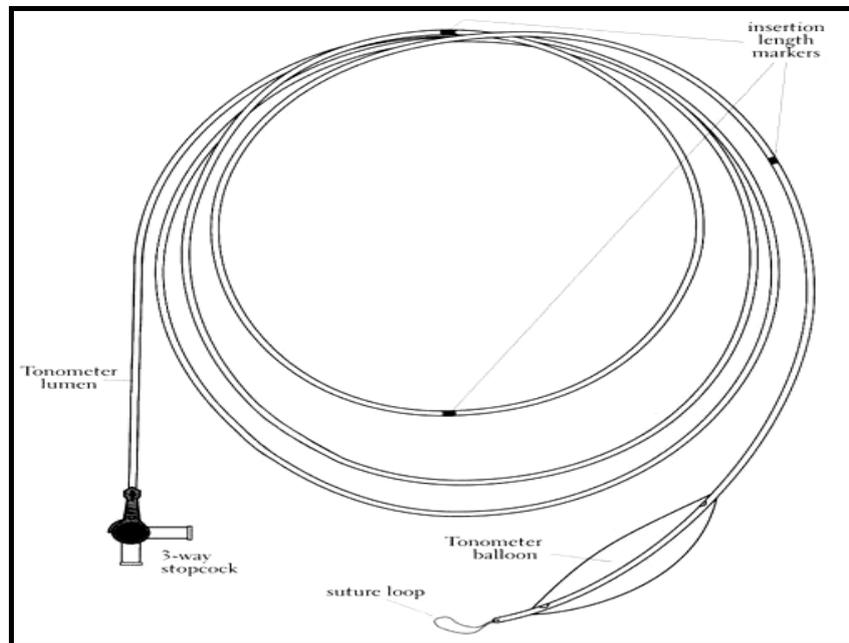


Figura I.15. Sonda de tonometría sigmoide de *Tonometrics* para uso con suero salino fisiológico. Ya no se comercializa.



Figura I.16. Determinación del factor de equilibración para el cálculo del pH_i . Su valor depende del tiempo que la muestra se ha mantenido en el tonómetro (ej. para un periodo de equilibrio de 50 minutos el factor de equilibración es 1,21. Para periodos de tiempo \geq a 90 minutos, el factor de equilibración es 1,17).

2º Cálculo del pHi. Para su cálculo debe realizarse una extracción de sangre arterial que se procesa en un analizador de gases sanguíneos convencional, obteniendo las mediciones de pH y PCO_2 . Con estas mediciones el propio analizador realiza el cálculo del bicarbonato arterial (HCO_3^-) que junto con la $PgCO_2$ obtenida de la sonda de tonometría permiten el cálculo del pHi con la ecuación de Henderson-Hasselbach ya citada. Se han objetivado importantes diferencias entre distintos modelos, probablemente en función del calibrado (se realiza para muestras sanguíneas, no para SSF), por lo que cada centro debe determinar sus valores de referencia. (61). El punto de corte para valores normales de pHi no ha sido validado. Miller et al (110) observan cómo en pacientes politraumatizados la habilidad para predecir la mortalidad y el desarrollo del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) es máximo para valores de $pHi < 7,25$. Como índice terapéutico, Gutierrez et al (111) toman como punto de corte un pHi 7,35, mientras que Ivatury et al (112) parten de 7,30. De cualquier modo un valor $< 7,32$ es considerado generalmente anormal. El grupo del Hospital Infantil la Paz, dirigido por el Profesor F. Ruza, obtuvo en niños normoventilados y hemodinámicamente estables, unos valores de pHi entre 7,40 y 7,31, considerando este último valor como el límite inferior de la normalidad (113).

Por tanto, la técnica de tonometría con suero salino, es demasiado laboriosa, requiere experiencia de uso, es poco reproducible y no aporta información continua. En consecuencia, aunque ha demostrado su utilidad en estudios de investigación, no se ha introducido como técnica de monitorización habitual en el paciente crítico. En la actualidad, estas sondas ya no se comercializan.

1.2 Tonometría con aire.

Para superar parte de las limitaciones de la tonometría con salino, la casa Datex-Ohmeda desarrolló un dispositivo para medir la PCO_2 regional gástrica ($PgCO_2$) mediante gas, así adaptó un capnógrafo (Tonocap®) que automáticamente rellenaba el balón con aire extrayéndolo de forma periódica (cada 10 minutos) para realizar las mediciones de la $PgCO_2$.(114). La técnica fue validada por varios autores (114–116).



Figura I.17. Dispositivo de tonometría gástrica por gas (Gonzalez Ojeda,V)(117)



Figura I.18. Dispositivo Tonocap®.

El monitor llena el catéter de tonometría con gas a intervalos regulares previamente establecidos. Este gas se mantiene en el balón del catéter durante cierto tiempo para que ocurra la difusión. Permite conseguir mediciones con intervalos de tiempo más cortos, ya que el aire contenido dentro de la sonda se equilibra más rápidamente que el suero salino contenido en el balón de la sonda de tonometría según el sistema convencional, donde el intervalo mínimo es de 30 minutos. Además no precisa la aspiración del suero salino, ni el transporte a un analizador de gases, lo cual evita la posible pérdida de CO₂ durante el transporte de la muestra (115).

Posteriormente se comercializó una mejora de este equipo, el Módulo M-Tono (como se verá posteriormente) del mismo fabricante (actualmente perteneciente al grupo General Electric).



Figura I.19. Dispositivo M-Tono®.

Estos equipos automatizan las mediciones de la $PgCO_2$ pero para el cálculo del pHi sigue requiriéndose la realización de extracciones intermitentes de sangre, que deben ser analizadas en un analizador de gases sanguíneos convencional, y sus resultados introducidos manualmente en el aparato. Por tanto, aunque se ha automatizado parte del proceso de medición, la técnica continua siendo *intermitente* y *laboriosa*.

2. TONOMETRÍA CON ANÁLISIS “IN SITU” DEL CO_2

La medición del CO_2 de la luz del estómago ($PgCO_2$), podría realizarse “in situ” y en tiempo real mediante la colocación de un sensor fibroóptico. Este sensor no se encuentra comercializado actualmente. Un modelo desarrollado por *The Institute of Chemical Process Development and Control* (Figura I.20), se ha aplicado en algún estudio en voluntarios sanos. Sin embargo, para que este parámetro tenga utilidad clínica, al igual que con el sistema de General Electric, es necesaria su integración con otras variables sistémicas que permitan el cálculo de parámetros regionales derivados. Este dispositivo solo ofrece esta medición, por lo que tiene escasa utilidad clínica.

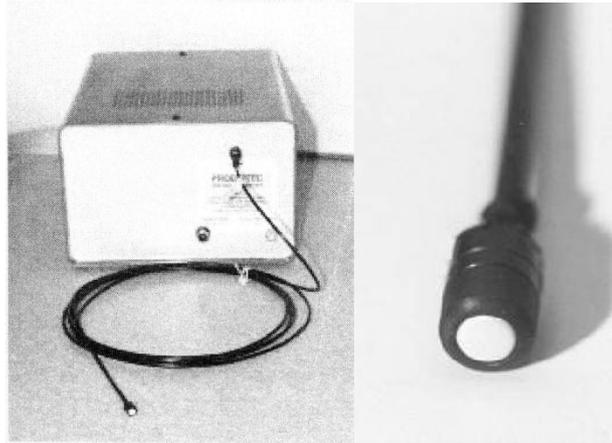


Figura 1.20. Instrumento de medición y sensor fibroóptico para la medición de la $PgCO_2$ desarrollado por *The Institute of Chemical Process Development and Control*.

3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL pHi . EL GRADIENTE DE CO_2

En los últimos años el pHi ha sido criticado como marcador de hipoperfusión gastrointestinal por diversos motivos, entre ellos porque su cálculo combina una variable sistémica del equilibrio ácido-base (el bicarbonato sistémico) con la producción local de CO_2 por el tracto gastrointestinal. Se piensa que su componente sistémico puede explicar parte de su utilidad predictiva. Además, se asume, como acabamos de ver, que el bicarbonato gastrointestinal es el mismo que el arterial, lo cual se ha referido que no es cierto en situaciones de isquemia mesentérica local (88,118), situación en la que el primero es menor, por lo que el pHi calculado será superior al real, infraestimando la gravedad de la acidosis (4). Sin embargo, estas situaciones de oclusión del flujo son raras en el paciente crítico y aún más en el paciente pediátrico (89). Tampoco coinciden el bicarbonato sistémico con el esplácnico tras la administración intravenosa de bicarbonato, situación en la que habrá que esperar un tiempo de al menos 20 minutos, para que se alcance un nuevo equilibrio entre ambos valores (11,119).

Además, esta dependencia del pHi de un marcador sistémico (bicarbonato arterial) condiciona que, en pacientes con acidosis metabólica debida a fallo renal (120) o cetoacidosis, un pHi bajo no implique hipoxia regional esplácnica. De forma similar, una alcalosis metabólica puede

originar un pH_i normal que no se corresponda con una situación de normoxia. Por ello, se han ideado varias expresiones matemáticas capaces de detectar el grado de acidosis de la mucosa en situaciones de acidosis o alcalosis metabólica sistémica (11,121,122).

Consecuentemente se ha recurrido a otros parámetros derivados como el gradiente de pH (pH_{gap}) y el pH intramucoso estándar (pH_{is}), de los que existe escasa experiencia clínica.

El cálculo del pH_{gap} se realiza utilizando la siguiente ecuación:

$$pH_{gap} = pHa - pH_i$$

Y cálculo del pH_{is} con la siguiente:

$$pH_{is} = 7,4 - pH_{gap} = 7,4 - (pHa - pH_i)$$

En el último periodo en que la técnica tonométrica estuvo disponible para uso clínico, algunos autores propusieron la sustitución del pH_i como indicador de hipoperfusión tisular por otro parámetro relacionado: el gradiente de CO_2 gastro-arterial o CO_2_{gap} (87,123), que puede ser calculado del modo siguiente:

$$CO_2_{gap} \text{ ó } P(g-a)CO_2 = PgCO_2 - PaCO_2$$

Donde:

- $PgCO_2$ es la presión parcial de CO_2 regional (gástrico), resultado de la multiplicación de la PCO_2 medida por el factor de equilibración facilitado por el fabricante (ver apartado 9.1.1)
- $PaCO_2$ es la presión parcial de CO_2 arterial, medida de forma simultánea a las otras dos determinaciones.

Diferentes estudios han mostrado recientemente que la medición directa de la pCO_2 regional (pCO_2 gástrica) y el cálculo de la pCO_2 gap es más exacto que la del pH intramucoso gástrico (121,124–126). Este parámetro también requiere la realización de extracciones intermitentes de sangre para obtener la $PaCO_2$ y por lo tanto tampoco puede ser medido de forma continua.

Para tratar de automatizar y facilitar estimaciones continuas de la perfusión tisular esplácnica, *Datex Ohmeda* incorporó en el equipo M-Tono un segundo capnógrafo para medir la presión de CO₂ al final de la espiración (EtCO₂). Esta medición puede hacerse de forma continua y automática. Dado que en voluntarios sanos la diferencia entre el EtCO₂ y la PaCO₂ es pequeña (de 2 a 5 mmHg), el fabricante proponía su sustitución para el cálculo del PCO₂gap, a modo de aproximación a la PaCO₂. Además, según Uusaro et al (127) la diferencia existente entre la PrCO₂-PaCO₂ y PrCO₂-PetCO₂ no es importante clínicamente. De este modo, se podía realizar el cálculo de forma automatizada y en continuo, de un nuevo parámetro derivado: el gradiente entre el CO₂ gástrico y el espirado:

$$CO_2gap(et) \text{ ó } P(g-Et)CO_2 = PgCO_2 - EtCO_2$$

La ventaja teórica de la tonometría mediante el módulo Tonocap con respecto a la clásica con suero salino consistiría (116) en ser una medición automática casi continua (cada 10 minutos) de la PCO₂ intramucosa (gástrica) y continua de la CO₂ al final de la espiración. Además no precisa la aspiración de suero salino, ni el transporte a un analizador de gases lo cual evita la potencial pérdida de CO₂ durante el manejo de la muestra. Los catéteres de medición además, incorporan la función habitual de sonda nasogástrica, cosa que no ocurría con la tonometría convencional. Y sobre todo no requiere la canalización de una arteria al sustituir el CO₂ arterial por el CO₂et (aunque deseable para valorar el gap de CO₂ y el pHi).

4. APLICACIONES CLÍNICAS

Desde la validación de la técnica por Antonsson (88), son numerosas las publicaciones en las que se muestra su utilidad. Así, el pHi, que es un sensible pero poco específico indicador pronóstico en el paciente crítico, ha demostrado su utilidad como predictor de fallo multiorgánico y muerte en múltiples situaciones. Su uso en estudios intervencionistas para guiar la terapéutica es, sin embargo, controvertido.

Hasta la fecha la mayoría de los artículos publicados con respecto a esta técnica han estado relacionados con pacientes adultos. Se ha demostrado una gran relación entre el grado de perfusión esplácnica y el pHi gástrico,

discutiéndose si el aumento local de la PCO_2 se debe principalmente a la aparición de disoxia y predominio del metabolismo anaerobio (128), o más bien al efecto de la disminución del lavado de los productos metabólicos debida a la disminución del flujo sanguíneo local (129,130). En la experiencia del Hospital La Paz, valores de pHi menores de 7.30 son indicativos de mala perfusión gastrointestinal y esta alteración precede en varias horas (en un 42% de las ocasiones) a las que ocurren en otros parámetros hemodinámicos de uso rutinario en las UCIPs (113,131).

4.1. Predictor de mortalidad en UCI .

Un pHi bajo al ingreso en UCI parece tener valor pronóstico. Así Gys et al (132), midieron al ingreso en UCI, el pHi en jugo gástrico de 59 pacientes postquirúrgicos, observando que cuando el pHi era menor de 7,32 la mortalidad a las 72 horas fue del 37%, comparada con el 0% de aquellos con $pHi > 7,32$. En dicho trabajo, el 90% de los pacientes sépticos tuvieron un $pHi < 7,32$. Sin embargo, no encontraron relación entre el pHi al ingreso y la mortalidad hospitalaria.

Doglio et al (133) utilizaron posteriormente una sonda de tonometría para obtener mediciones de pHi al ingreso en UCI y a las 12 horas, en un grupo heterogéneo de 80 pacientes críticos. Observaron como el pHi fue altamente específico para predecir la supervivencia del paciente (78 a 81%). Además, aquellos pacientes con un $pHi < 7,35$ tuvieron una mortalidad en UCI mayor (65 vs 44%; $p < 0,04$), incrementándose al 87% cuando el pHi persistía anormal a las 12 horas. En cambio, la mortalidad del grupo con pHi normal al ingreso y a las 12 horas fue de sólo el 27%.

Otros autores han obtenido resultados similares. Así, Maynard et al (134) compararon en 83 pacientes críticos y con monitorización hemodinámica invasiva (Swan-Ganz), la utilidad pronóstica del pHi , el lactato, el DO_2 y el VO_2 , observando como a las 24 horas del ingreso sólo el pHi tuvo un valor pronóstico de forma independiente. Este estudio fue realizado sin el uso de antagonistas de los receptores H_2 gástricos (anti H_2). Gutierrez et al (135) y Marik (57) también realizaron estas comparaciones en pacientes críticos. En ambos estudios, sólo el pHi y el pH en sangre venosa mixta tuvieron utilidad para predecir evolución a fallo multiorgánico y muerte. Friedman et al en pacientes sépticos (34), que además de

confirmar la superioridad pronóstica del pHi (y parámetros derivados de éste) sobre las variables de oxigenación sistémicas, observaron como su valor predictivo mejoraba al valorarlo conjuntamente con el lactato.

Recientemente, Calvete et al (136) han demostrado la relación entre un aumento de la $p\text{CO}_2\text{gap}$ o una disminución del pHi y mayor morbimortalidad en pacientes de cirugía mayor traumatológica.

En un reciente estudio, Palizas et al (137) observaron que una persistencia baja del pHi a pesar del tratamiento se asocia con un mal pronóstico en pacientes con shock séptico.

En el paciente pediátrico crítico, el pHi, también ha demostrado ser mejor predictor que las variables hemodinámicas y metabólicas sistémicas, incluidos el pHa, y las concentraciones de bicarbonato y lactato, para predecir la aparición de complicaciones hemodinámicas, SDMO y mortalidad (138–142). Un estudio en pacientes pediátricos sépticos, sin embargo, parece conferir mayor utilidad pronóstica al lactato que a las variables tonométricas (140). También hay estudios que demuestran la utilidad en niños postoperados de cirugía cardíaca (95,140,143,144) y neuroquirúrgicas (145).

Debido a la dificultad en el procedimiento al utilizar los catéteres con balón en niños y sobre todo neonatos, recientemente, Boda y Talosi (126,146) han desarrollado una nueva sonda de tonometría gástrica hecha de tubos de silicona de goma, sin balón, que se introduce en el estómago por vía oral o nasofaríngea mediante el uso de una guía de alambre. Después de un período de equilibrio, se mide el nivel de PCO_2 del aire dentro de la sonda mediante un capnógrafo. Se realizó un estudio con 32 neonatos y lactantes que requirieron cuidados intensivos, de los cuales fallecieron 10. Se calculó el índice pediátrico de mortalidad y midieron los parámetros ácido-base, los valores de PCO_2 gap, y los valores de pH intramucoso y pH gap. En el grupo de fallecidos, los score de índice de mortalidad pediátrico, los valores de PCO_2 gap y las diferencias entre pH sistémico-pH intramucoso fueron significativamente mayores.

4.2. Utilidad para guiar la terapéutica.

Gutierrez et al (54) realizaron uno de los primeros estudios intervencionistas en un serie de 260 pacientes que requirieron ingreso en UCI. Consideraron normal un $pHi > 7,35$ y dividieron a los pacientes en un grupo control y otro cuya terapia fue guiada para obtener un pHi normal, y observaron como en los pacientes con pHi bajo al ingreso no existieron diferencias significativas en la evolución del grupo control y el terapéutico. Sin embargo, cuando el pHi fue normal al ingreso, la supervivencia fue significativamente mayor en el grupo terapéutico (58 vs 42%). Sin embargo, este trabajo ha sido criticado por presentar una alta mortalidad en el grupo control y por no estar estandarizado el tratamiento.

Ivatury et al (112) realizaron otro estudio intervencionista con 57 pacientes politraumatizados, y observaron como la terapia guiada por el pHi mejoró el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, cuando el pHi se mantuvo bajo a pesar del tratamiento, el pronóstico fue igualmente malo. En cambio, Gomersall et al (147), no encontraron beneficio en el grupo cuya terapia fue guiada a través del pHi . Han sido varios los trabajos publicados posteriormente con respecto a la utilidad de la tonometría gástrica como guía para el manejo del shock en los pacientes traumatológicos (148,149).

En el momento actual, la utilidad de la tonometría gástrica en el shock séptico como método de guía terapéutica sigue siendo limitado (150). En dos estudios recientes publicados por Gonzalez CA (151) a nivel experimental y Palizas F et al (137) a nivel clínico, no se ha podido demostrar ningún beneficio en cuanto a la supervivencia utilizando el pHi comparado con el gasto cardíaco como guía en el tratamiento de los pacientes con shock séptico aunque tanto la pCO_2 gap como el pHi son buenos indicadores de la efectividad del tratamiento hemodinámico en las situaciones de hipoperfusión.

Sin embargo, un recién publicado meta-análisis (152), que analiza los 6 ensayos clínicos aleatorizados existentes, concluye que "*en pacientes de cuidados intensivos, la terapia guiada por tonometría gástrica puede reducir la mortalidad total*".

4.3. Detección de isquemia celíaca y mesentérica.

Diversos estudios sugieren que la tonometría sigmoide puede ser útil para predecir la aparición de colitis isquémica secundaria a hipoxia tisular, principal causa de morbilidad y mortalidad tras cirugía vascular mayor abdominal (153–155). Asimismo, la hipoperfusión del colon detectada por tonometría, puede asociarse a endotoxemia y liberación de citoquinas pudiendo condicionar la evolución a FMO y muerte (156). El pHi también se ha utilizado como predictor de fuga anastomótica y de la viabilidad del injerto gástrico (157). Por último, las variables tonométricas han sido también propuestas como test diagnóstico de enfermedad vascular sintomática mesentérica y celíaca que permita predecir la utilidad de la cirugía (158).

4.4. Detección de disfunción del injerto en el trasplante hepático ortotópico.

La disfunción primaria del injerto es una seria complicación del trasplante hepático ortotópico (THO) con una mortalidad del 25%(159–162)

La reintervención precoz es la clave para el éxito del retrasplante. En pacientes sujetos a THO el cálculo del pHi de la mucosa gástrica ha sido usado como indicador de isquemia gastrointestinal y la presencia de acidosis intramucosa también se ha asociado con sepsis, fracaso renal y disfunción del injerto (159) (160–162). Sin embargo, otros estudios no han podido establecer una relación entre los valores aportados por la tonometría intestinal y las complicaciones postoperatorias (163–165).

4.5. Predictor de éxito en la retirada de la ventilación mecánica.

Varios estudios concluyen que pHi bajos asociados con aumentos de la PgCO₂ se asocian al fallo en la retirada de la ventilación mecánica. (166–168). Bocquillon et al.(169) determinan que los cambios que se dan en el pHi durante la retirada de la ventilación mecánica son debidos principalmente a las variaciones de la PCO₂. Resultados similares han sido comunicados por Hurtado et al.(170). El pHi desciende en mayor proporción en los pacientes en los que falla el proceso de desconexión de la ventilación mecánica en comparación con los que son extubados exitosamente. Uusaro et al (171) miden el gradiente PrCO₂–PaCO₂ y refieren que un gradiente

elevado (28 mm Hg) puede predecir el fracaso del destete mejor que otras variables (frecuencia respiratoria, volumen corriente, presión de oclusión de la vía aérea), con una sensibilidad de 0,94 y un valor predictivo positivo de 0,97.

4.6. Marcadores de perfusión tisular en quemados graves.

Recientemente, Jeng et al (172), basándose en que los actuales marcadores de resucitación en pacientes con quemaduras graves, como son el gasto urinario, el lactato sérico y la PAM (presión arterial media), tienen una demora en reflejar la perfusión de las heridas, demuestran, que la tonometría gástrica ($PgCO_2$) y tisular (pH y PCO_2) son mejores en reflejar minuto a minuto la perfusión de las heridas en humanos, precediendo su alteración a los parámetros clásicos.

5. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La monitorización mediante tonometría gástrica estaría indicada en todos aquellos pacientes con riesgo de desarrollar shock de cualquier etiología durante su evolución (173,174) como es el caso de:

- Postoperatorio de cirugía mayor, cardíaca, digestiva y neurocirugía.
- Transplantes hepático y cardíaco
- Sepsis y shock séptico
- Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico
- Insuficiencia respiratoria grave, SDRA
- Grandes quemados durante la fase de resucitación
- Destete del respirador
- Síndrome compartimental abdominal

Estará contraindicada la colocación de la sonda de tonometría en caso de coagulopatía grave, hemorragia masiva y si se sospecha perforación gástrica.

6. CONTROVERSIAS SOBRE TONOMETRÍA GÁSTRICA Y SITUACIÓN ACTUAL.

Actualmente existen todavía una serie de cuestiones que quedan por resolver en cuanto a la técnica, interpretación y utilidad de la tonometría gástrica.

- Como hemos estado viendo, el cálculo indirecto tanto del pHi como del CO₂gap requieren la obtención de extracciones intermitentes de sangre para la obtención del bicarbonato o la PaCO₂, respectivamente. Luego, con ambos parámetros la técnica es **intrusiva**, además de **laboriosa** e intermitente, ya que **no proporciona información continua**, lo que limita seriamente su uso clínico (110).
- En cuanto a la metodología de cálculo del pHi esta ha sido debatida intensamente y puesta en duda (87,110,123,175) ya que para el cálculo del pHi, se utiliza una medición directa (la PgCO₂) y un parámetro sistémico calculado previamente: el bicarbonato [HCO₃⁻]. Este es uno de los principales inconvenientes aducidos por los detractores del pHi, que ponen en duda la asunción de que el bicarbonato arterial sea igual que el que hay en una mucosa hipoperfundida. A su vez, como la PgCO₂ está directamente influenciada por la PaCO₂. y esta última con frecuencia está alterada en el paciente crítico, sería más preciso utilizar la diferencia de PCO₂ (PgCO₂-PaCO₂). Por ello, estos autores prefirieron el uso del CO₂gap. Algún autor ha propuesto el uso de otros parámetros (como ya hemos comentado) como la diferencia de pH o pHgap y pH intramucoso estándar o pHis. Estos parámetros no se han utilizado en estudios clínicos ni se conoce que utilidad tienen. Además, utilizan para su cálculo una variable medida en muestra sanguínea (el pHa) y otra calculada: el propio pHi, teniendo por tanto, los mismos inconvenientes que hemos comentado para el pHi.
- Sobre el intento de integración por parte de *Datex-Omheda* para medición en continuo mediante el Módulo M-Tono, hay poca

información disponible en la bibliografía. En el momento actual, el equipo y su fungible ya no se comercializa.

- Cuando se emplean antagonistas H_2 (ranitidina) las determinaciones de $PgCO_2$ son más exactas, ya que evitan el reflujo alcalino duodenal y la generación local de CO_2 , independientemente del estado de oxigenación. Queda por aclarar el estado de los nutrientes en estómago sobre la determinación del pHi y la PCO_2 intramucosa (176). En un trabajo publicado en pacientes pediátricos (177) a diferencia de los hallazgos encontrados en algunos estudios en adultos, se ha comprobado que la alimentación gástrica disminuía la $PgCO_2$ y la CO_2 gap e incrementaba el pHi comparado con los pacientes que estaban en ayunas.
- Respecto a la principal utilidad de la tonometría que sería la de guiar la terapéutica para así poder mejorar el pronóstico, ha sido siempre el principal problema pues habían estudios que la defendían (178) y otros que no reflejaban claramente esta intervención. Recientemente ha sido publicado un metanálisis (152), donde se evalúan los principales ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha utilizado la tonometría gástrica para guiar la terapéutica concluyendo que "*en pacientes de cuidados intensivos, la terapia guiada por tonometría gástrica puede reducir la mortalidad total*". Pero pese a este resultado reconocen que el significado exacto de la fisiología del pHi y CO_2 gap necesitan más investigación para aclararse (152).

En algunos modelos de sepsis en animales, se ha constatado la presencia de acidosis intramucosa en ausencia de evidencia de hipoxia de la mucosa (129). Además, la administración de volumen no modifica la acidosis intramucosa de pacientes sépticos. Esto lleva a plantearse si la acidosis intramucosa observada en la sepsis es secundaria al deterioro de las vías de producción de energía celular o bien debido a una redistribución patológica del flujo, lo que provocaría áreas de hipoxia ocultas junto a unidades bien profundas(130).

HIPOTESIS DE TRABAJO

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La valoración de la oxigenación regional, mediante tonometría ha demostrado su utilidad en el paciente crítico como indicador pronóstico. Pese a ello, problemas metodológicos y técnicos condicionaron el abandono de la técnica a principios de esta década. Sin embargo, un reciente meta-análisis (152) concluye que: "*en pacientes de cuidados intensivos, la terapia guiada por tonometría gástrica puede reducir la mortalidad total*", recuperando su interés clínico.

En el momento actual persisten estos problemas metodológicos. Además, los equipos que estuvieron comercializados tenían importantes limitaciones tecnológicas, ya que el procedimiento de medición era invasivo, laborioso e intermitente, lo que obstaculizaba su aplicación.

Nuestra Hipótesis de Trabajo es que son necesarias mejoras en la metodología de cálculo y de medición para que esta técnica pueda demostrar su potencial como método de monitorización clínica habitual en el paciente crítico.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

La tonometría gástrica sigue siendo una de las pocas técnicas que permiten valorar la perfusión tisular esplácnica. Las dificultades metodológicas y tecnológicas justificaron su abandono como técnica de monitorización en el paciente crítico. Por tanto, superar estas limitaciones podría tener un gran interés clínico. Los objetivos de este estudio son:

Objetivos primarios:

1. Dilucidar las dudas metodológicas de la monitorización de la perfusión tisular esplácnica por tonometría.
2. Aportar mejoras tecnológicas que simplifiquen el cálculo de sus parámetros de monitorización, disminuyan su invasividad y permitan disponer de información continua, de acuerdo con las especificaciones de la patente ES 2 379 817 B1.

Objetivos secundarios:

1. Realizar un estudio comparativo de los parámetros descritos en la literatura que valoran la perfusión tisular esplácnica.
2. Valorar la posibilidad de sustituir las ecuaciones clásicas por otras simplificadas para el cálculo de los parámetros descritos en la literatura. Así como valorar nuevos parámetros de monitorización, de acuerdo con las especificaciones de la patente ES 2 379 817 B1.
3. Determinar que parámetro o parámetros deben ser utilizados en clínica para valorar la perfusión tisular esplácnica.
4. Determinar la utilidad del módulo M-Tono para valorar de forma continua la perfusión tisular esplácnica usando como patrón oro la medición discontinua de los parámetros de referencia.
5. Valorar alternativas al módulo M-Tono, para valoración continua de la perfusión tisular utilizando nuevos parámetros de acuerdo con las especificaciones de la patente ES 2 379 817 B1.

6. Aplicar la metodología de valoración de las diferencias sistémico-regionales de pH y PCO_2 para valorar las diferencias sistémico-respiratorias de pH y PCO_2 , definiendo nuevos parámetros de monitorización de acuerdo con las especificaciones de la patente ES 2 379 817 B1.
7. Validar el uso de estos sencillos parámetros sistémico-respiratorios mediante su correlación con el más complejo cálculo del espacio muerto fisiológico (calculado mediante la ecuación de Frankenfield).
8. Valorar la posible utilidad de estos sencillos parámetros mediante su comparación con importantes indicadores de enfermedad respiratoria y hemodinámica grave.
9. Valorar la posibilidad de realizar una medición no invasiva y continua de estos sencillos parámetros sistémico-respiratorios, conservando la utilidad que pudieran tener sus equivalentes invasivos e intermitentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. ÁMBITO DEL ESTUDIO.

Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos

El presente estudio se ha realizado en la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos (Sección CIP) del Hospital Clínico Universitario de Valencia, que es un hospital terciario, adscrito a la Universidad de Valencia.

La Sección de CIP del Hospital Clínico de Valencia es una Unidad polivalente, que atiende a niños desde 1 mes de vida hasta 16 años. Dispone de 5 camas de cuidado intensivo, y una sala adjunta de cuidados intermedios con disponibilidad de 3-4 camas según la edad de los pacientes. Atiende todo tipo de pacientes pediátricos críticos, exceptuando pacientes que precisen transplante de órgano sólido, cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y gran quemado. Dispone de una cama adjunta a la Unidad para la realización de procedimientos (colocación de vías centrales, aspirados y biopsias de médula ósea, fibrobronoscopias, otros).

Esta Sección incluye también la Unidad de Asistencia Intensiva Domiciliaria Pediátrica que atiende a niños dependientes de tecnología en domicilio (ventilodependientes y otros). Para el cuidado de estos pacientes dispone de personal de enfermería que asiste a los pacientes en domicilio y Telemonitorización para control médico diario desde la UCIP (actualmente 8 pacientes se encuentran en esta situación).

Es Unidad de Referencia de otras áreas sanitarias como Gandía y Sagunto. Recibe pacientes de forma habitual del Hospital Dr. Peset de Valencia y de áreas de gestión privada como Denia, Alzira y Manises. Dispone de una plantilla fija de 4 pediatras, uno de ellos, a cargo de la UAIDP, todos especialistas en Cuidados Intensivos Pediátricos. Anualmente forma en CIP a 6 Residentes de Pediatría propios y a otros 6 de los Hospitales de Gandía, Alzira y Dr. Peset.

La Unidad está dotada de aparataje de monitorización y tratamiento intensivo al máximo nivel (exceptuando ECMO). Anualmente atiende entre 230-250 pacientes. También dispone de un analizador de gases que permite realizar "in situ" determinaciones de pH, gasometría, electrolitos, glucosa, lactato y hemoglobina (co-oximetría). El resto de analítica urgente (hematología, bioquímica, etc) que se precise se realiza en el Laboratorio de

Urgencias del Hospital Clínico Universitario, que funciona las 24 horas del día y tiene unos tiempos mínimos de demora en la entrega de resultados, lo que permite un seguimiento analítico del paciente prácticamente en tiempo real. La radiología y ecosonografía están disponibles las 24 horas del día.

Así mismo, dispone las 24 horas de consulta especializada, con especialistas de Cirugía Pediátrica general, Cirugía Cardiovascular, Neurocirugía, Traumatología, ORL, otros.

II. DISEÑO

Estudio clínico prospectivo observacional, en niños críticamente enfermos ingresados en la Sección de CIP del Hospital Clínico Universitario de València, durante un período de tiempo que comprendió desde Octubre del 2005 hasta Abril 2008. Se realizó recogida simultánea de parámetros obtenidos para el cuidado habitual de los pacientes.

El equipo médico responsable del paciente estableció en cada momento las medidas terapéuticas que consideró oportunas, sin interferencia de la recogida de datos, a cargo del equipo investigador y para la que se dispuso de un sistema automatizado de recogida de los principales parámetros (Sistema pH-Tono versión 1.1 Medlinetec S.L. Valencia. España).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico. Así mismo, se obtuvo el Consentimiento Informado de los familiares a su ingreso en CIP. La participación en el presente estudio no ha supuesto la realización de pruebas complementarias adicionales a las que hubiera precisado de no ser incluido.

III. PACIENTES, DATOS Y MUESTRAS

1. PACIENTES

Se consideraron candidatos para la inclusión en el estudio aquellos pacientes pediátricos críticos ingresados en la Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Para su inclusión en el estudio debían de precisar: 1) Ventilación mecánica invasiva en modo controlado. 2) Monitorización hemodinámica invasiva estándar (frecuencia cardiaca y respiratoria; presión arterial invasiva mediante canalización arterial; presión venosa central,

gradiente térmico central-periférico). 3) Sedoanalgesia profunda en perfusión continua intravenosa. 4) Sondaje nasogástrico. Se sustituyó la sonda nasogástrica normal por un catéter de tonometría de 8 F que, además de la función de descompresión gástrica, incorpora una luz adicional para la medición de la presión gástrica de CO₂ (ver apartado 1) y que en el periodo de estudio era de uso habitual en este tipo de pacientes.

Se reclutaron 21 pacientes, 14 niñas y 7 niños, con edades comprendidas entre los 2 meses y los 14 años.

Se recogieron los datos correspondientes a determinaciones analíticas realizadas en el cuidado habitual del paciente, en el que las mediciones de equipos de monitorización continua se estuvieran realizando de forma correcta (ver apartados siguientes).

2. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN GÁSTRICA DE CO₂ (PgCO₂)

Tras monitorización básica y estabilización inicial, se colocó en el paciente una sonda de tonometría (Tonometrics™ Catheter) de 8 F. Este catéter nasogástrico convencional dispone, además, de una luz adicional de muestreo que termina en un balón permeable al CO₂, para determinar de forma automatizada la PgCO₂. Esta medición se utiliza para el cálculo del pH de la mucosa gástrica (pHi) y otros parámetros derivados, como veremos posteriormente. El catéter es opaco a los Rx y tiene marcadores de longitud de inserción. Su colocación es similar al de una sonda nasogástrica: una vez medida la longitud a introducir, se lubrica la punta y el balón del catéter con un gel soluble al agua. Mediante técnica aséptica se introduce por la narina elegida. En alguna ocasión, precisa el uso de pinzas de Magill para dirigir la punta hacia el esófago y evitar que se enrolle en la faringe. Tras su colocación se comprueba la correcta ubicación en el estómago mediante la radiografía de tórax realizada tras la intubación. Este catéter se conecta al monitor de tonometría, Módulo M-Tono de la Casa *Datex-Ohmeda Instrumentarium Corp.* (Helsinki. Finland) (actual General Electric), desechando las mediciones de la primera hora tras su colocación (Figura M.1.).

El módulo M-Tono proporciona de forma automática mediciones cada 10 minutos de la PgCO₂. El aparato rellena de aire el balón alojado en el estómago, y tras un tiempo de equilibración de 10 minutos extrae el gas,

realiza la medición de la $PgCO_2$ y vuelve a rellenar el balón. El método de análisis se basa en una medición mediante infrarrojos, equivalente al utilizado para la medición de PCO_2 en la capnografía.

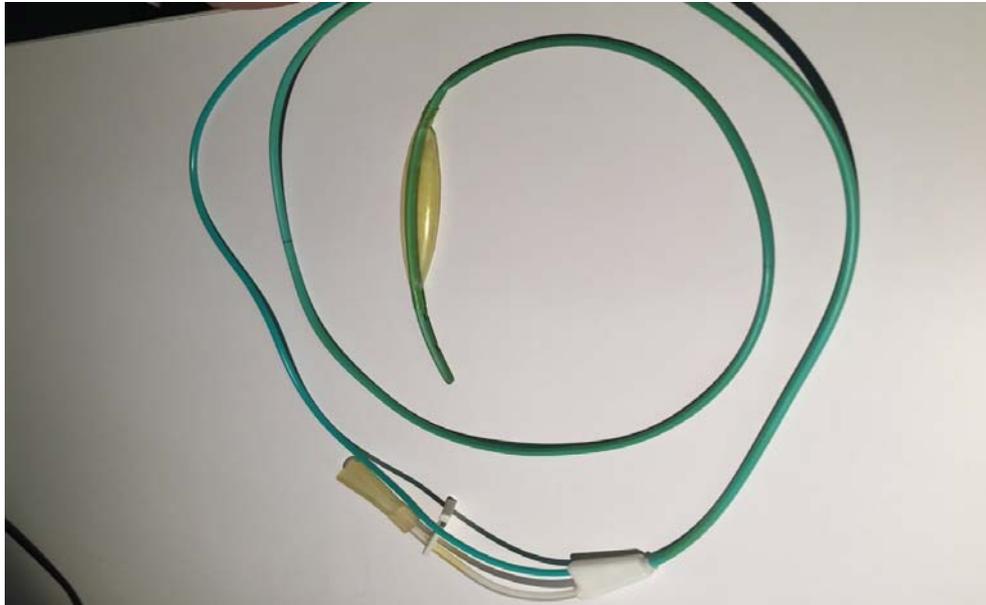
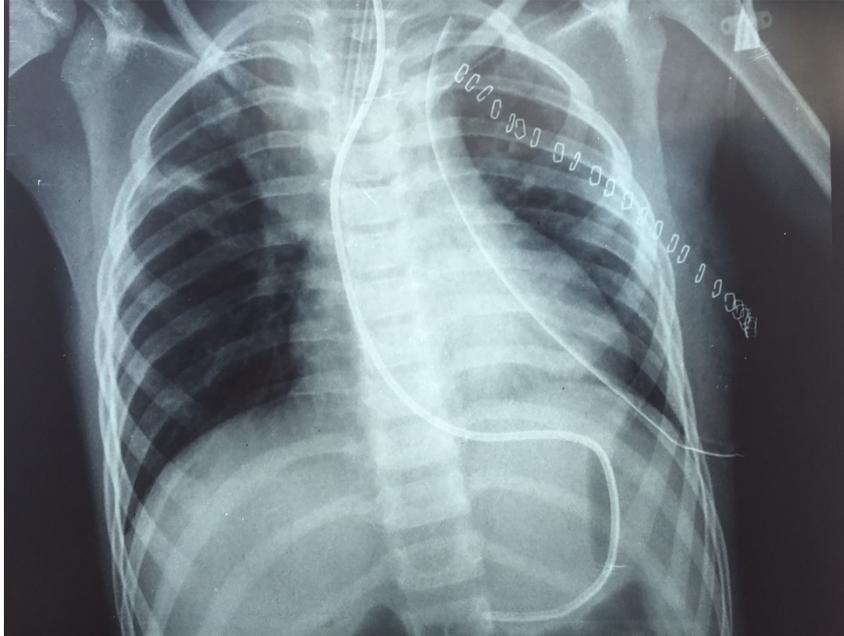


Figura M.1. Sonda de tonometría (Tonometrics™ Catheter) de 8 F. Obsérvese: 1) El extremo proximal con doble luz (parte inferior), para uso como sonda nasogástrica convencional y como línea de muestreo para la medición automatizada del CO_2 gástrico. 2) Extremo distal (centro), con balón de silicona permeable al CO_2 y luces distales de la sonda nasogástrica.



Figura M.2. Módulo M-Tono en esquina derecha donde se aprecia conectado el biofiltro del catéter Tonometrics y a su izquierda conexión de línea de muestreo para CO_2 et en el módulo metabólico.

Para evitar alteraciones en la medición del $PgCO_2$, se administró a todos los pacientes tratamiento con ranitidina por vía intravenosa (1,5mg/kg/dosis cada 6 horas), para inhibir la secreción ácida gástrica. Las muestras se obtuvieron en el período en el que el paciente se mantuvo a dieta absoluta.



3. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN TRANSCUTÁNEA DE CO_2 ($PtCCO_2$)

Se realizó monitorización de la $PtCO_2$ mediante el sensor TOSCA 92 del Sistema TOSCA 500 de Radiometer aplicado con la pinza de fijación a nivel del lóbulo de la oreja. Para ello, se limpia el lóbulo de la oreja con un algodón empapado en alcohol, se coloca la pinza sobre la parte carnosa y, previamente a la colocación del sensor, una gota de gel de contacto.



Figura M.3. Monitor transcutáneo Tosca 500

Durante la monitorización se realizaron calibraciones "in vitro" de este parámetro cada 4 horas, se aumentó la precisión de la medida utilizando una temperatura de 43°C para conseguir una buena arterialización. Para evitar quemaduras en la piel se alternó su colocación entre ambos lóbulos. Se sustituyó la membrana del sensor de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (cada 15 días).

4. MEDICIÓN DEL CO₂ AL FINAL DE LA ESPIRACIÓN (EtCO₂)

Se realizó medición del EtCO₂ mediante el módulo metabólico M-COVX del monitor multiparamétrico S5 de Datex-Ohmeda (*Helsinki, Finland*).

Durante la toma de las diferentes muestras todos los pacientes permanecieron ventilados con una asistencia controlada mediante los ventiladores mecánicos Evita 2 Dura o Evita XL (Dräger®, Lübeck, Germany). Algún paciente precisó periodos de VAFO (ventilación de alta frecuencia oscilatoria) con el ventilador Sensor Medics 3000, durante los cuales no se pudieron realizar mediciones del EtCO₂.



Figura M.4. Imagen con líneas de muestreo de tomas. Observese el sensor Tosca 92 en lóbulo de la oreja derecha. Sonda de tonometría insertada a través de narina derecha. Línea de muestreo de Et CO₂ del módulo metabólico M-COVX de Datex-Ohmeda.

5. MEDICIÓN DE PH, LACTATO Y GASES EN SANGRE ARTERIAL

Se extrajeron muestras de sangre arterial donde se determinó pHa, PaCO₂, PaO₂, bicarbonato y lactato. Las muestras se analizaron en un aparato convencional de pH y gases sanguíneos (*modelo ABL 800 Flex de la casa Radiometer. Copenhagen. Denmark*). La extracción se realizó cuando el equipo médico consideró oportuno para el cuidado del paciente.

6. OTRAS VARIABLES RECOGIDAS EN LOS PACIENTES.

Se recogieron variables respiratorias coincidentes en el tiempo con la extracción de sangre arterial, así se recogió: tipo de asistencia ventilatoria, frecuencia respiratoria, FiO₂, PMVA (presión media de la vía aérea), PIP (Presión inspiratoria pico), PEEP (Presión al final de la espiración).

La monitorización hemodinámica incluyó la FC (frecuencia cardíaca), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), PAM (presión arterial media) de forma invasiva y gradiente térmico (temperatura central a nivel rectal y temperatura periférica en dorso del pie). La monitorización de los parámetros hemodinámicos se realizó mediante la conexión de las correspondientes sondas y electrodos con el monitor multiparamétrico S5 de Datex-Ohmeda (figura M.5)

En el momento de la inclusión del paciente se registraron: sexo, edad en años y meses, peso, talla y superficie corporal, tipo de enfermedad que había ocasionado el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, y en caso de tratarse de pacientes de tipo quirúrgico el tipo de cirugía

7. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN GENERADA DURANTE EL PERÍODO DE ESTUDIO

Todos los datos clínicos y analíticos se recogieron en tiempo real, a la cabecera del paciente, una parte en hojas de recogida de datos, y otra parte de forma automatizada mediante el Instrumento pH-Tono versión 1.1 Medlinetec S.L. Valencia. España. Para la puesta a punto de este instrumento, se estudiaron las comunicaciones de los equipos utilizados (monitor Tosca 500 de Radiometer y monitor multiparamétrico S5 de

Datex-Ohmeda, realizando su integración para la obtención en tiempo real de sus respectivas mediciones.

IV. INTEGRACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES EN MUESTRAS

Las mediciones realizadas (bicarbonato, pHa, PaCO₂, PgCO₂, EtCO₂, TcCO₂) fueron utilizadas para el cálculo de diferentes parámetros de acuerdo con las especificaciones de la patente "Sistema para la medición, registro y monitorización continua de la perfusión tisular esplácnica y el espacio muerto fisiológico pulmonar y su uso" (Patente Española P200901119, PCT/ES2010/070231, extensión internacional WO2010/125215), cuyo autor es el Dr. Juan Ignacio Muñoz Bonet, Codirector de esta Tesis Doctoral. Estos cálculos, algunos conocidos y explicitados en el apartado Introducción, junto a otros de nueva introducción, serán presentados de forma sucesiva en los tres apartados principales del estudio.



Figura M.5. Equipos utilizados en la primera versión del Instrumento pH-Tono. En la figura observamos como la medición de PgCO₂, se obtiene desde el Módulo M-Tono del Monitor multiparamétrico S5 de General Electric. La medición de la PtcCO₂ se obtiene desde el monitor Tosca de la casa Radiometer. La medición del EtCO₂ se obtiene del capnógrafo incorporado en el monitor multiparamétrico GE.

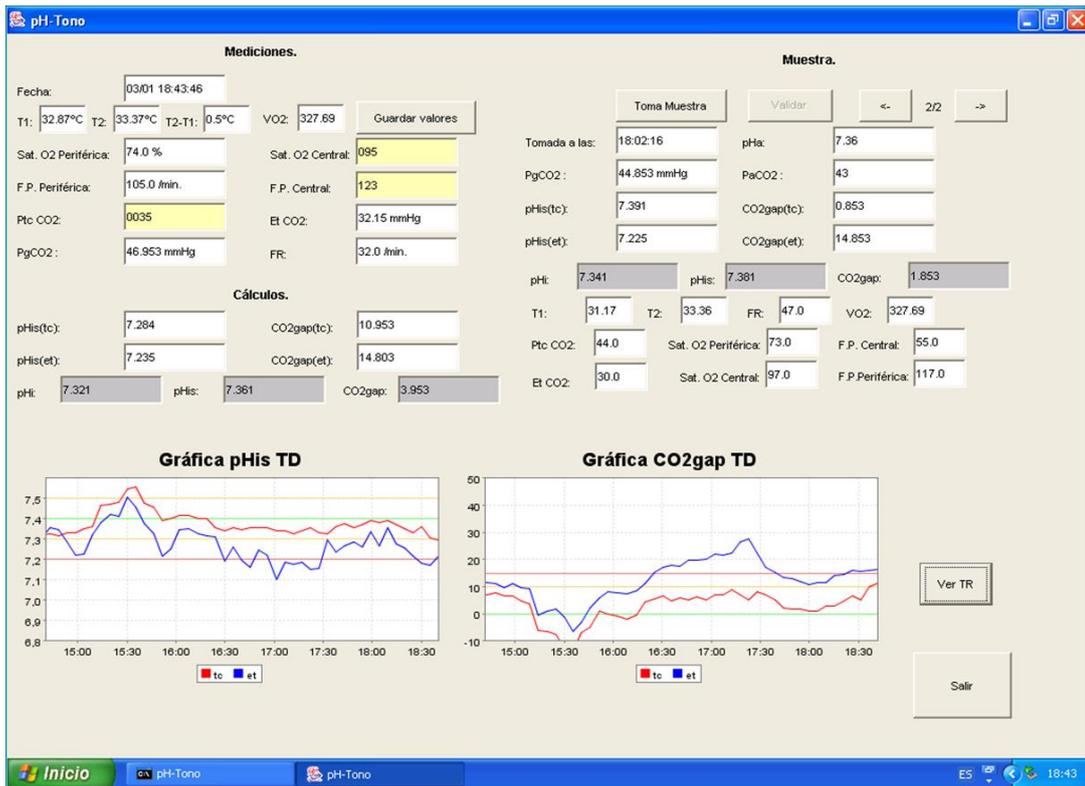


Figura M.5. Pantalla del primer prototipo pH-Tono. Obsérvese como se ofrece la información en forma gráfica y tabular.

V. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Desde el punto de vista del análisis estadístico, se trata de estimar valores de variables continuas a partir de otras variables también continuas, cuya medición resulta más accesible, sencilla y no invasiva. El método de elección para ello es la regresión lineal múltiple. Se utilizó el software SPSS versión 15. Para calcular el número mínimo de casos necesarios, se operativizaron los siguientes parámetros: tamaño del efecto mínimo a detectar: 0,1; nivel de significación $\alpha=0.05$; tamaño de $\beta=0,1$, potencia de la prueba mínimo: 0,9, y se realizó un análisis de varianza (ANOVA), según Pascual, Navarro y Frias (1996). El resultado muestral mínimo obtenido fue de 99 casos. El estudio descriptivo se realizó mediante media, desviación estándar y rango para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes (%).

En el estudio analítico el objetivo planteado fue conseguir una estimación útil, válida y fiable de los distintos parámetros deseados mediante la medición de otros indicadores clave, de modo que éstos últimos resulten más fáciles de obtener (ej. medición en continuo y que sean menos

invasivos). Para ello se han realizado las comparaciones necesarias, entre 2 parámetros, calculando la correlación lineal de Pearson, su significación, el tamaño del efecto (r^2), la ecuación de regresión que los relaciona y la representación gráfica en un diagrama de dispersión. Cada uno de estos cálculos aporta una información útil e importante para lograr el objetivo de la estimación propuesta. Así:

- a) El *coeficiente de correlación de Pearson* nos permite medir la fuerza de la asociación lineal entre las variables contrastadas, informando hasta qué punto es factible elaborar una ecuación de regresión lineal para realizar las estimaciones deseadas.
- b) La *significación estadística* nos informa sobre el grado de probabilidad de que los valores obtenidos en nuestro estudio muestral sean atribuibles al azar. También es una forma indirecta de esperar futuras replicaciones en otros estudios similares.
- c) El *tamaño del efecto*, obtenido a partir del coeficiente lineal de Pearson, nos permitió saber el porcentaje de varianza explicado y, a partir de éste, realizar una estimación del error máximo asumible en nuestras estimaciones.
- d) El diagrama de dispersión, nos permitió verificar el tipo de relación lineal entre variables, detectado por el coeficiente de correlación de Pearson e inferir la presencia de valores extremos que pudieran influir en uno u otro sentido, de manera artefactual en los valores anteriormente calculados.

Con los datos anteriores, se pudieron calcular las estimaciones deseadas, con el conocimiento del tipo de relación que mantenían ambas variables, su significación estadística y el grado de precisión alcanzado. Todo ello, nos permitirá elegir el/los más adecuado/s de entre aquellos estimadores disponibles.

Los cálculos estadísticos se realizaron en una primera fase incluyendo el mayor número de muestra por análisis de las variables implicadas ("análisis por pares"). Después, se igualó el tamaño muestral ("análisis por lista") en todos los cálculos, para facilitar las comparaciones y elegir la mejor estimación adecuada del parámetro dado.

A. ¿QUÉ PARÁMETRO/S SON LOS IDÓNEOS PARA MONITORIZAR LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

1. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS QUE VALORAN LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA.

Como vimos en la introducción, han sido descritos varios parámetros para valorar la perfusión tisular esplácnica, que se muestran en la tabla M.1. Añadimos un nuevo parámetro descrito por nosotros el Gradiente de CO₂ sistémico-regional en porcentaje.

Ecuaciones habituales de cálculo (clásicas)	
1. pH intramucoso gástrico	$pHi = 6.1 + \log_{10} ([HCO_3^- / PgCO_2 * 0,03])$
2. Gradiente de pH sistémico regional	$pHgap = pHa - pHi$
3. pH intramucoso estándar	$pHis = 7.4 - pHgap$
4. Gradiente de CO ₂ sistémico-regional	$CO_2gap \text{ ó } P(g-a)CO_2 = PgCO_2 - PaCO_2$
Nueva ecuación de cálculo	
5. Gradiente de CO ₂ sistémico-regional en porcentaje	$CO_2gapP = (PgCO_2 - PaCO_2) * 100 / PgCO_2$

Tabla M.1. Ecuaciones para el cálculo de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica. 6.1, pK del sistema HCO₃⁻ / CO₂ en plasma a 37°C; [HCO₃⁻] concentración arterial de bicarbonato (Mm/L) (calculada a partir de los valores de pH y PCO₂ arteriales); PgCO₂ presión gástrica de CO₂; 0.03 constante de solubilidad del CO₂ en plasma a 37°C; pHa pH arterial; PaCO₂ presión arterial de CO₂.

Dado que realidad los parámetros 2 y 3 son el mismo cálculo (sólo difieren en la constante 7,40 que representa el pH normal del organismo) lo que permite obtener con el pHis valores en escala de pH, fácilmente interpretables por el clínico), sólo se utilizó para los análisis el pHis, que ofrece valores en escala de pH.

En esta primera parte, utilizaremos como parámetro de referencia el pHi (tabla M.1), que es el parámetro que ha sido utilizado por la mayor parte de autores y ha demostrado utilidad como indicador pronóstico en múltiples tipos de pacientes críticos. Además, como vimos en la Introducción en un reciente meta-análisis realizado por Zhang et al (2015), también, ha

demostrado utilidad para guiar la terapia en el paciente crítico.

1.1. Comparación pHi (cálculo clásico) versus pHis (cálculo clásico)

Estos dos parámetros ofrecen sus valores en escala de pH, siendo fácil su valoración clínica. Dado que valores de pHi < 7,31 son considerados patológicos por la mayoría de autores (54,110,113) mediante la ecuación de regresión, utilizaremos este valor de pHi para obtener qué punto de corte correspondería al pHis en nuestra serie.

1.2. Comparación pHi clásico versus CO₂gap.

Estos dos son los dos parámetros que han sido citados en la literatura como cálculos preferentes. Actualmente existe controversia sobre cuál es el más útil. Así, algunos autores consideran al CO₂gap mejor indicador para valorar la perfusión tisular esplácica (110,123), Sin embargo, como hemos visto, la casi totalidad de estudios clínicos se han realizado con el pHi.

Se realizará la comparación de ambos parámetros. Dado que valores de pHi < 7,31 son considerados patológicos por la mayoría de autores (113), mediante la ecuación de regresión, utilizaremos este valor para obtener qué punto de corte correspondería al CO₂gap en nuestra serie.

1.3. Comparación pHi clásico versus CO₂gapP (porcentual)

Al igual que con los parámetros anteriores, se comparó el pHi con este nuevo parámetro descrito por nosotros. Mediante la ecuación de regresión, se utilizó un valor pHi < 7,31 para obtener qué punto de corte correspondería al CO₂gapP en nuestra serie.

2. SUSTITUCIÓN DE LAS ECUACIONES CLÁSICAS POR ECUACIONES SIMPLIFICADAS.

Como ya se dijo en la Introducción, las ecuaciones clásicas 1, 2 y 3 de la tabla M.1. tienen el inconveniente de depender de parámetros previamente calculados, el bicarbonato para el cálculo del pHi, y el propio pHi para el cálculo del pHgap y el pHis. También utilizan constantes que pueden cambiar con la temperatura de la muestra, artefactando los resultados. La pregunta que se planteó fue: "¿Podrían calcularse estos parámetros de un modo más sencillo, utilizando una ecuación simplificada que no dependiera

de cálculos realizados previamente?

Para responder esta pregunta, se realizaron sustituciones y simplificaciones matemáticas en estas ecuaciones que se explican con detalle en el apartado Discusión (ver Tabla M.2). Las ecuaciones simplificadas que se obtuvieron, no dependen de parámetros calculados previamente (bicarbonato, pHi). Sólo utilizan valores medidos directamente. Además, eliminan constantes que puedan artefactar el cálculo. No obstante, se desconoce si estas sustituciones y eliminaciones podrían condicionar que dejaran de tener utilidad clínica. Por este motivo, se compararon ambos modos de cálculo para demostrar que los parámetros simplificados son muy similares a los calculados con las ecuaciones clásicas y por lo tanto pueden sustituirlas, conservando la utilidad que estas últimas puedan tener.

Ecuación habitual de cálculo	Ecuación simplificada
$pHi = 6.1 + \log_{10} ([HCO_3^- / PgCO_2 * 0,03])$	(6) $pHi = pHa - \log PgCO_2/PaCO_2$
$pHgap = pHa - pHi$	(7) $pHgap = \log PgCO_2/PaCO_2$
$pHis = 7.4 - pHgap$	(8) $pHis = 7.4 - \log PgCO_2/PaCO_2$
$CO_2gap \text{ ó } P(g-a)CO_2 = PgCO_2 - PaCO_2$	(5) $CO_2gapP = (PgCO_2 - PaCO_2) * 100 / PgCO_2$
* $[HCO_3^-] = 0.03 * PaCO_2 * 10^{(pHa-6.1)}$	

Tabla M.2. Ecuaciones para el cálculo de los parámetros regionales. En la columna de la izquierda se muestran las ecuaciones de cálculo habituales (clásicas) que ya se han comentado anteriormente. La ecuación simplificada del pHi (6) se obtiene, al despejar, tras sustituir en la ecuación habitual el bicarbonato por su ecuación (*). Las ecuaciones simplificadas de pHgap (7) y pHis (8), se obtienen al despejar, tras sustituir los valores de pHa y pHi por sus correspondientes ecuaciones de Henderson-Hasselbalch. Como podemos ver, estas dos ecuaciones son en realidad el mismo cálculo, al diferir solo en la constante 7,40. CO₂gapP (5) diferencia gastro-arterial de CO₂ en porcentaje.

6.1, pK del sistema HCO₃⁻ / CO₂ en plasma a 37°C; [HCO₃⁻] concentración arterial de bicarbonato (Mm/L); PgCO₂ presión gástrica de CO₂; 0.03 constante de solubilidad del CO₂ en plasma a 37°C; pHa, pH arterial; PaCO₂, presión arterial de CO₂; PCO₂gap, diferencia gastro-arterial de CO₂; pHgap diferencia pHa-pHi; pHis pHi estándar

2.1. Comparación pHi cálculo clásico (pHi1) versus pHi cálculo simplificado (pHi2)

Se realizó la comparación de ambos parámetros, y al igual que en el apartado anterior mediante la ecuación de regresión, se obtuvo qué punto de corte correspondería, en nuestra serie, a este parámetro en su formulación simplificada para un valor de pHi1 de 7,31.

Si la correlación es adecuada, abandonaremos el cálculo clásico y utilizaremos en adelante, para el resto del estudio, el cálculo simplificado.

2.2. Comparación pHi estándar clásico (pHis1) versus pHi estándar simplificado (pHis2)

Se realizó la comparación de ambos parámetros. Se obtuvo el punto de corte correspondiente al pHis2 mediante el punto de corte obtenido para el pHis1 (para un valor de pHi clásico de 7,31).

Si la correlación es adecuada, abandonaremos el cálculo clásico y utilizaremos en adelante, para el resto del estudio, el cálculo simplificado.

2.3. Puntos de corte para el pHgap (cálculo clásico y simplificado)

Dado que en realidad el pHgap y el pHis (Tabla M.1 ó M.2) son el mismo cálculo (sólo difieren en la constante 7,40 que representa el pH normal del organismo, lo que permite obtener con el pHis valores en escala de pH), se utilizaron los puntos de corte del pHis (cálculo clásico y simplificado para obtener los del pHgap).

3. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS SIMPLIFICADOS QUE MIDEN DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE pH O CO₂.

El análisis de las ecuaciones simplificadas (Tabla M.2), y los resultados de las correlaciones de los parámetros de la Tabla R.1., nos permitió su clasificación en dos grupos:

- Parámetros que cuantifican el pH intramucoso gástrico: sólo el pHi sirve para saber que pH tiene el territorio regional que exploramos.
- Parámetros que valoran diferencias sistémico-regionales:
 - **De pH:** son el pHgap y el pHis, que en realidad son el mismo

parámetro, al diferir sólo en una constante. Por ello, sólo se utilizó el pH_i.

- **De CO₂**: estos parámetros son el CO₂gap y el CO₂gap en porcentaje (aportado por nosotros).

¿Pero cual o cuales de estos parámetros deben utilizarse de forma complementaria con el pH_i?, ¿tienen la misma utilidad? Dado que en adelante utilizaremos el pH_i simplificado, vamos a repetir su correlación con los otros dos parámetros (CO₂gap y CO₂gapP).

3.1. Comparación pH_i versus CO₂gap (serie completa)

Se realizó la comparación de ambos parámetros, calculando los test estadísticos correspondientes citados al inicio del apartado.

Para obtener qué punto de corte correspondería, al CO₂gap, utilizaremos en la ecuación de regresión el valor de corte de pH_i simplificado obtenido en el apartado 2.2. (pH_i simplificado = 7,321).

3.2. Comparación pH_i versus CO₂gap (para valores de PaCO₂ > 50 mmHg)

Para valorar la influencia del nivel de PaCO₂ sobre el punto de corte, se repitió esta correlación utilizando sólo las muestras con PaCO₂ > de 50 mmHg. Al igual que para la serie completa, para obtener el punto de corte correspondiente al CO₂gap, se utilizó el valor de corte de pH_i simplificado obtenido en el apartado 2.2 (pH_i simplificado=7,321).

3.3. Comparación pH_i versus CO₂gapP (porcentual) utilizando la serie completa de datos

Se realizó la comparación de ambos parámetros con el cálculo de los mismos valores estadísticos.

Para obtener qué punto de corte correspondió, al CO₂gapP, se utilizó en la ecuación de regresión el valor de corte de pH_i simplificado obtenido en el apartado 2.2. (pH_i simplificado = 7,321).

3.4. Comparación pHis versus CO₂gapP (porcentual) para valores de PaCO₂ > 50 mmHg

Para valorar la influencia del nivel de PaCO₂ sobre el punto de corte, repetiremos esta correlación utilizando sólo las muestras con PaCO₂ > de 50. Para obtener qué punto de corte correspondería, al CO₂gapP, utilizaremos en la ecuación de regresión el valor de corte de pHis simplificado obtenido en el apartado 2.2. (pHis simplificado = 7,321).

B. ¿PUEDE REALIZARSE UNA MEDICIÓN EN CONTINUO DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO₂?

Hasta ahora, se han valorado las diferencias sistémico-regionales de pH o CO₂ utilizando, en las ecuaciones simplificadas (las que utilizaremos en adelante) 3 mediciones (pHa, PaCO₂ y PgCO₂) en 4 cálculos: **pHi**, **pHis**, **CO₂gap** y **CO₂gapP** (porcentual). Estos son los *cálculos de referencia*, pero solo se pueden valorar de forma *intermitente* e *invasiva*, ya que requieren una extracción de sangre. Además, aunque el Sistema Tonocap® de General Electric permitió obtener mediciones automatizadas de PgCO₂, eliminando los problemas de precisión y falta de reproducibilidad de la tonometría con suero salino, el procedimiento continuaba siendo *laborioso*.

En un intento de mejorar las cosas, General Electric usó el EtCO₂ en sustitución de la PaCO₂, para poder medir en continuo las diferencias sistémico(EtCO₂) - regionales(PgCO₂) de CO₂. El último equipo comercializado, evolución del anterior recibió el nombre de M-Tono® y al nuevo parámetro para monitorización en continuo que proporcionaba: P(g-Et)CO₂, a similitud del CO₂gap (Figura M.1). Sin embargo, este equipo ya no está comercializado. En este apartado de nuestro estudio, nos proponemos responder a dos preguntas:

1. ¿La sustitución de la PaCO₂ por el EtCO₂ en los parámetros de referencia tiene utilidad clínica para valorar en continuo la perfusión tisular esplácnica?
2. En caso negativo, ¿puede plantearse alguna alternativa para valorar en continuo la perfusión tisular esplácnica?



Figura M.4 Sistema multiparamétrico S5 de Datex Ohmeda. Con módulo de tonometría M-Tono y salida de sonda de tonometría (esquina inferior derecha) y capnógrafo para medición del EtCO₂ en su lado derecho. Véase en la esquina inferior derecha de la pantalla del monitor, los valores de PgCO₂ (73 mmHg), EtCO₂ (51 mmHg) y la diferencia entre ambos o P(g-Et)CO₂ (23mmHg)(el equipo redondea los decimales de las mediciones). También puede verse la escala de tiempo entre mediciones. El sistema solo proporciona valoración numérica de la última medición.

1. ¿LA SUSTITUCIÓN DE PaCO₂ POR EtCO₂ EN LOS PARÁMETROS DE REFERENCIA TIENE UTILIDAD CLÍNICA PARA VALORAR EN CONTINUO LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

Para comprobar su utilidad, se compararon los parámetros de referencia según la literatura (calculados utilizando la PaCO₂) con los calculados utilizando la sustitución propuesta por la casa *Datex Ohmeda* (sustituyendo la PaCO₂ por el EtCO₂). Esta comparación se inició con el CO₂gap (parámetro utilizado por el módulo M-Tono de *Datex –Ohmeda actual General Electric*), y se finalizó con el pHi (ya que, aunque en el momento actual no puede valorarse en continuo, al no disponer de medición continua

del pHa, puede que mejoras de la tecnología utilizada por el Sistema Paratrend®, vuelvan a permitirlo).

Se utilizaron comparaciones de ambas variantes de cada uno de los parámetros, a similitud de los apartados anteriores. Se obtuvieron los puntos de corte correspondientes a la variante calculada con el EtCO₂, para ello se utilizó en la ecuación de regresión el valor de corte obtenido para el parámetro de referencia en apartados anteriores (apartados 1.2 y 1.3 de los resultados).

2 ¿PUEDE PLANTEARSE ALGUNA ALTERNATIVA PARA LA VALORACIÓN CONTINUA DE LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

2.1 ¿Qué correlación hay entre la medición de la PaCO₂ y las diferentes formas de valorarla?

En este apartado se estudió la correlación de la PaCO₂, parámetro de referencia a sustituir, con los tres modos disponibles en clínica para estimarla de forma continua y automatizada:

- La concentración de CO₂ al final de la espiración (EtCO₂). Su utilidad principal es estimar la PaCO₂ en continuo para programar y regular la ventilación mecánica en el paciente que la precisa (UCI, quirófano, transporte sanitario, etc.).
- La presión intraluminal gástrica de CO₂ (PgCO₂) que como vimos, tuvo la utilidad inicial de estimar la PaCO₂ para programar y regular la ventilación mecánica en el paciente que la precisaba, en las epidemias de polio de los años 50.
- La Presión transcutánea de CO₂ (PtcCO₂), que también tiene la misma utilidad habitual que las anteriores y no se ha utilizado previamente con la finalidad de estimar en continuo la perfusión tisular esplácnica.

Se realizó la comparación de la PaCO₂ con cada uno de los 3 parámetros, calculando la correlación lineal de Pearson, su significación, el tamaño del efecto (r^2), la gráfica de correlación y la ecuación de regresión que las relaciona. Se obtuvieron los puntos de corte para conocer qué valor, en mmHg, correspondería a cada parámetro para una PaCO₂ de 40 mmHg (normal).

2.2. Comparación de los parámetros de referencia con sus equivalentes calculados sustituyendo la PaCO₂ por la PtcCO₂.

Al obtener una correlación alta entre la PaCO₂ y la PtcCO₂, se realizó una comparación de los parámetros de referencia según la literatura (calculados utilizando la PaCO₂) con los calculados sustituyendo la PaCO₂ por la PtcCO₂, de forma similar a la realizada en el apartado B.1 para la EtCO₂.

Se siguió la misma metodología estadística que en los apartados anteriores. Se obtuvo el punto de corte correspondiente a la variante calculada con la PtcCO₂, para lo que se utilizó en la ecuación de regresión el valor de corte obtenido para el parámetro de referencia en apartados anteriores. (apartados I.2 y I.3 de los resultados).

C. ¿PODRÍA TENER INTERÉS VALORAR LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO₂?

1. Parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de pH y CO₂.

Para responder a esta pregunta se plantearon dos nuevos parámetros, a similitud del pH_{gap} y CO₂gapP. Sus ecuaciones de cálculo se encuentran en la Tabla M.3.

Ecuaciones para valorar el gradiente sistémico-regional de pH y CO ₂	
1. pH _{gap} sistémico-regional	$\text{pH}_{\text{gap}} = \log \text{PgCO}_2/\text{PaCO}_2$
2. CO ₂ gap sistémico-regional en %	$\text{CO}_2\text{gapP} = (\text{PgCO}_2 - \text{PaCO}_2) * 100 / \text{PgCO}_2$
Ecuaciones para valorar el gradiente sistémico-respiratorio de pH y CO ₂	
1. pH _{gap} sistémico-respiratorio	$\text{pH}_{\text{gapR}} = \log \text{PaCO}_2/\text{EtCO}_2$
2. CO ₂ gap sistémico-respiratorio en %	$\text{CO}_2\text{gapR} = (\text{PaCO}_2 - \text{EtCO}_2) * 100 / \text{PaCO}_2$

Tabla M.3. Nuevas ecuaciones de cálculo para valorar el gradiente sistémico-respiratorio de pH y CO₂. Para este último parámetro utilizaremos sólo el gradiente calculado en porcentaje sobre la PaCO₂. Se acompañan, en primer lugar, las ecuaciones sistémico-regionales de las que derivan.

1.1. Comparación con el espacio muerto fisiológico (cálculo simplificado de Frankenfield).

Para validar el uso de estos cálculos, se realizó un estudio de correlación con el espacio muerto fisiológico (V_d/V_t). Se utilizó para ello, la ecuación simplificada de Frankenfield que, a diferencia de la fórmula original de Bohr, no requiere la medida de la presión espiratoria media de CO₂ (PECO₂) (180), cuya medición en clínica es compleja. No obstante, este cálculo requiere la introducción de la frecuencia respiratoria y edad del paciente, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V_d/V_t = 0,32 + 0,0106 (\text{PaCO}_2 - \text{EtCO}_2) + 0.003 * \text{FR} + 0.0015 * \text{E}$$

Donde: FR es la frecuencia respiratoria, E la edad en años, PaCO₂ es la presión parcial de CO₂ obtenida por gasometría y EtCO₂ es el CO₂ al final

de la espiración obtenida por capnografía (179,180)

Mediante la fórmula descrita por Frankenfield, es posible obtener el espacio muerto real en los pacientes en ventilación mecánica. Se trata de una fórmula ya validada que no se utiliza de forma cotidiana pero proporciona datos confiables de forma intermitente sin necesidad de calorimetría.

1.2. Comparación con indicadores de gravedad.

Para valorar su posible utilidad en clínica se calculó la correlación de estos parámetros, con mediciones realizadas simultáneamente de índices de gravedad de la función respiratoria, de intensidad de tratamiento ventilatorio y otros:

- PaO_2/FiO_2 : índice presión arterial de oxígeno dividido por la fracción inspiratoria de oxígeno
- IO: índice de oxigenación, calculado con la siguiente ecuación:

$$IO = FiO_2 * PMVA * 100 / PaO_2$$

- IV: índice de ventilación, calculado con la siguiente ecuación:

$$IV = PaCO_2 * PIP * FR / 1000$$

- PMVA: presión media de la vía respiratoria, medida por el ventilador mecánico (en cmH_2O)
- PIP: presión inspiratoria pico (en cmH_2O)
- PEEP: presión positiva al final de la espiración (en cmH_2O)
- Gradiente Presión: diferencia entre la PIP y la PEEP (en cmH_2O)
- Lactato arterial: en mmol/L
- Gradiente de temperatura: diferencia entre la temperatura central (termómetro rectal) y periférica (medida en el dorso del pie)

Para valorar si las correlaciones encontradas con estos parámetros podrían obtenerse, igualmente, con los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica, se repitieron estas comparaciones con el pHi , el $pHis$ y el CO_2gapP . Se calculó la correlación lineal de Pearson, tamaño del efecto (r^2), significación estadística y tamaño del efecto.

2. Medición continua de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂

2.1. Comparación con los parámetros de referencia.

Para valorar la posibilidad de realizar una medición en continuo de estos parámetros se realizó una comparación de los parámetros de referencia, calculados utilizando la PaCO₂ (Tabla M.3), con sus equivalentes donde se sustituyó la PaCO₂ por la PtcCO₂.

Se realizó el mismo análisis estadístico que con las otras variables en apartados anteriores. Se obtuvo el punto de corte correspondiente a la variante calculada con la PtcCO₂, para ello se utilizó en la ecuación de regresión el valor de corte de la media obtenida para la serie, al no disponer de parámetros de referencia.

2.2. Comparación con indicadores de gravedad.

Se valoró si estos parámetros que evalúan el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂ de forma continua, conservaban la utilidad objetivada con los de referencia, para ello se repitió la comparación con los indicadores de gravedad e intensidad de tratamiento respiratorio del apartado C.1.2.

Para comprobar la utilidad de estos parámetros de fácil interpretación y medición continua, se compararon los indicadores de gravedad con el parámetro que mide de forma intermitente el Vd/Vt (que se tomó como referencia en el apartado en el apartado C.1.1).

RESULTADOS

I. DATOS GENERALES Y DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.

1. PACIENTES

La población del estudio fue de 21 pacientes en los que se recogieron un total de 269 muestras. De ellos 14 eran niñas (66,6%) y 7 (33,4%) niños. La edad osciló entre 2 meses y 20 días de la menor y 14 años del mayor, con una media de $4,3 \pm 4,8$ años.

El número de muestras aportado por cada paciente varió en función de los criterios de inclusión de las muestras. Los datos generales de los pacientes se muestran en la Tabla R.1.

2. ENFERMEDAD DE BASE

De la serie de 21 pacientes, sólo 6 presentaban antecedentes patológicos de interés:

- Procesos respiratorios en 3: crisis broncoobstructivas en dos de los casos, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en uno de los casos y displasia broncopulmonar grave en otro de los pacientes.
- Tumor rabdoide hepático en 1 caso.
- Coartación aórtica en 1 caso.
- Retraso psicomotor leve en 1 caso.
- Uno de estos pacientes, era recién nacido pretérmino de bajo peso extremo, y además de presentar displasia broncopulmonar grave, presentaba HIV (hemorragia intraventricular) grado III.

3. DIAGNOSTICO PRINCIPAL Y OTROS DIAGNÓSTICOS

Los diagnósticos más frecuentes en nuestra serie fueron los siguientes:

- Politraumatismo grave en 4 pacientes. Destacando en tres de ellos afectación pulmonar grave en forma de contusión pulmonar grave y síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA).
- Shock séptico en 9 de los pacientes, cinco causados por meningococo. De estos pacientes sépticos, siete desarrollaron un

SDRA y uno de ellos fue diagnosticado posteriormente de acidemia metilmalónica con homocistinuria.

- Insuficiencia Respiratoria aguda grave y SDRA como diagnóstico principal en 6 pacientes. Cuatro de ellos, de causa respiratoria (neumonía grave, con empiema).
- Control postquirúrgico en dos pacientes: uno tras resección tumoral hepática y otro tras reparación de coartación de aorta.

N	Edad	Dx Principal /otros dx relevantes	Enf. base	Días VM	Días UCI	Días Hos	Ex/SV
1	2m+20d	Shock septico refractario SDRA Acidemia metilmalónica	∅	14	14	56	EX
2	3a	Politrauma Shock hipovolémico Contusión pulmonar	∅	13	23	34	SV
3	14a	Politrauma Contusión pumnonar	∅	10	11	30	SV
4	3a+8m	Shock séptico meningococemico SDRA	∅	22	45	62	SV
5	6m	Shock séptico SDRA	∅	10	15	27	SV
6	2a+3m	Crisis broncoobstructiva SDRA	CBO	12	14	26	SV
7	11m	Postoperatorio tumor hepático Shock hipovolémico	Tumor hepático	62	62	153	EX
8	5m	DBP SDRA	RNPBPE	311	311	UHDP	SV
9	12a+6m	IRA grave Neumonía + empiema	∅	9	14	22	SV
10	2a+4m	Neumonía SAOS	SAOS	9	16	25	SV

11	5m	Shock séptico Púrpura meningocócica	∅	30	30	30	SV
12	4à	Meningitis meningococica Shock septico	∅	5	18	26	SV
13	1à+2m	Shock séptico meningo SDRA	∅	12	15	24	SV
14	1à+8m	Shock meningocócico SDRA	∅	8	15	21	SV
15	14à	Shock séptico SDRA Fascitis necrosante.	∅	56	67	106	SV
16	5à+11m	Politraumatismo Shock cardiogenico SDRA	∅	9	17	26	SV
17	5m	IRA grave Neumonía necrosante + empiema	∅	31	57	69	SV
18	1à+3m	Shock septico Neumonía	∅	25	27	45	SV
19	7à	Cirugía Coartación Aorta	Co Ao	2	8	14	SV
20	2à+8m	IRAGrave Neumonía + empiema	RPM	13	15	27	SV
21	7à+10m	Politrauma. Contusión pulmonar	∅	9	94	94	SV

Tabla R.1. Características de la serie de pacientes. Diagnósticos principales. Días de Ventilación mecánica. Estancia media en UCIP y hospitalaria. Exitus /supervivencia.

Tras superar la fase aguda de su enfermedad, 2 pacientes fueron trasladados a otros hospitales. Uno para trasplante de injertos cutáneos tras púrpura necrótica fulminante de causa meningocócica, pues en nuestro centro no se realiza esta técnica. El otro paciente fue trasladado a su hospital de referencia perteneciente a otra comunidad. La estancia más

larga (311 días) corresponde al paciente con antecedentes de RNPTBPE (Recién Nacido Pretérmino de Bajo Peso Extremo) afecto de BDP grave que permaneció ventilodependiente tras el alta e ingresó en nuestra Unidad de Hospitalización Domiciliaria.

4. SUPERVIVENCIA DE LA SERIE

De los 21 pacientes reclutados para el estudio mientras estuvieron ingresados en la Sección de CIP fallecieron 2. Uno de los pacientes con diagnóstico de shock séptico grave que cursó con SDMO y afecto de metabolopatía sin filiar (con posterioridad se filió de acidemia metilmalónica con homocistinuria). La otra paciente que falleció presentaba un tumor rabdoide hepático, con mala respuesta a la quimioterapia y en la que se realizó cirugía sin posibilidad de extirpación tumoral.

Otro paciente que se trasladó a otro hospital para la realización de injertos cutáneos tras presentar púrpura necrótica fulminante meningocócica, falleció allí debido a complicaciones en el tratamiento.

II. ¿QUÉ PARÁMETRO/S SON LOS IDÓNEOS PARA MONITORIZAR LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

1. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUE VALORAN LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA

En la Tabla R.2 se muestran los valores estadísticos descriptivos y en la R.3 las correlaciones de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica. No se han incluido el pHgap al diferir del pHis sólo en una constante, por lo que sus resultados son iguales. En cambio, se ha incluido la diferencia en porcentaje entre la PgCO₂ y la PaCO₂ (CO₂gapP). Este parámetro no ha sido descrito previamente.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pHi clásico (calculado mediante la modificación de la ecuación de H-H)	268	,541	7,052	7,593	7,31511	,096688
pHi estándar clásico	268	,365	7,082	7,447	7,33798	,045659
Diferencia entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂ (CO ₂ gap)	269	52,96	-6,00	46,96	8,6883	6,35848
Diferencia en porcentaje entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂	269	63,77	-10,98	52,79	13,5971	8,56401
N válido (según lista)	268					

Tabla R.2. Parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica. Valores estadísticos descriptivos.

Correlaciones					
		pHi clásico (calculado mediante la modificación de la ecuación de H-H)	pHi estándar clásico (calculado para un pHa de 7,40)	Diferencia entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂	Diferencia en porcentaje entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂
pHi clásico (calculado mediante la modificación de la ecuación de H-H)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	1 268	,405** 268	-,358** 268	-,234** 268
pHi estándar clásico (calculado para un pHa de 7,40)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,405** 268	1 268	-,885** 268	-,909** 268
Diferencia entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,358** 268	-,885** 268	1 269	,938** 269
Diferencia en porcentaje entre la PgCO ₂ y la PaCO ₂	Correlación de Pearson Sig. (bilateral)	-,234** 268	-,909** 268	,938** 268	1

Tabla R.3. Correlaciones entre los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica

Obsérvese como las correlaciones son bajas entre el pHi y el resto de parámetros. En cambio, son muy altas entre el resto de los parámetros (pHis, CO₂gap y CO₂gapP). A continuación, se analizará con detalle las correlaciones entre el pHi y el resto de los parámetros.

1.1. Comparación pHi (cálculo clásico) versus pHis (cálculo clásico)

En la comparación de ambos parámetros se obtuvo una correlación lineal de Pearson de: 0,405 (N=268; p<0,001). El tamaño del efecto (r^2) fue = 0,164. Esto significa que el pHis clásico explicó sólo un 16,4 % de la variación pHi clásico.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,405(a)	,164	,160	,088591

(a) Variables predictoras: (Constante), pHi estándar clásico

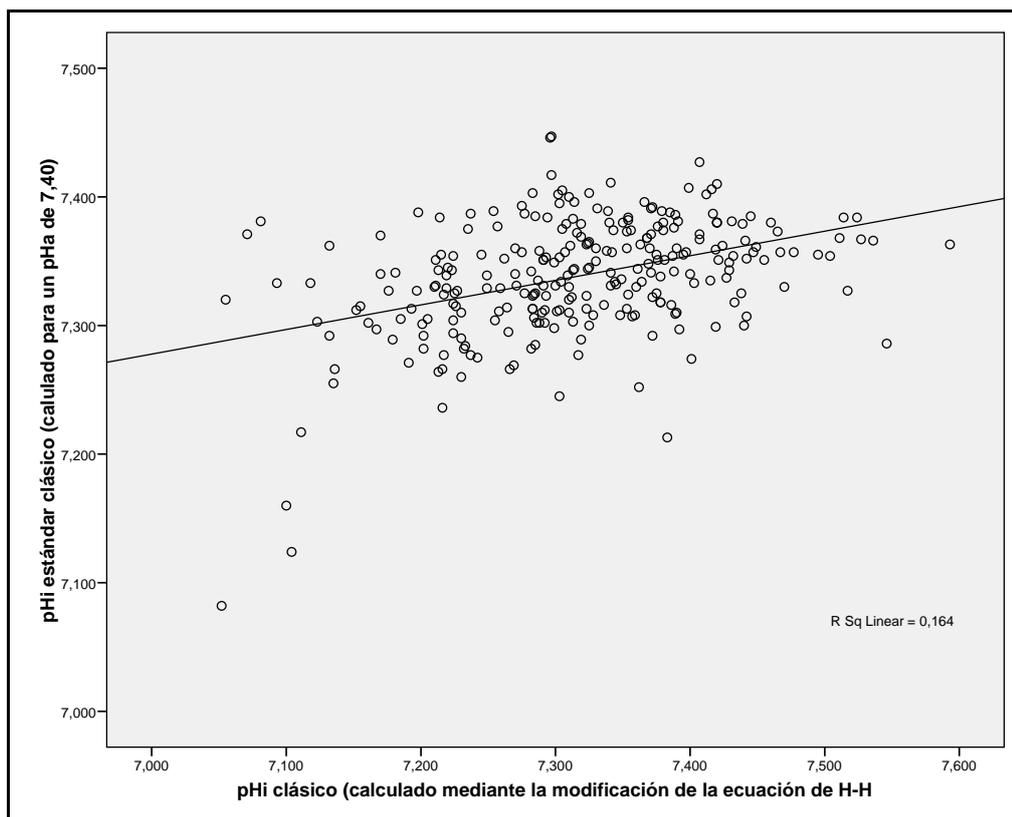


Figura R.1. Gráfica de correlación pHi vs pHis, calculados con sus ecuaciones clásicas

Aunque la correlación es baja, la ecuación de regresión correspondiente, en puntuaciones directas fue:

$$pHi = 1,029 + 0,857 * pHis$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pHis para cualquier valor de pHi, mediante la siguiente ecuación:

$$pHis = (pHi - 1,029) / 0,857$$

Dado que valores de pHi < 7,31 son considerados patológicos por la mayoría de autores (110,111,113), se calculó qué valor de pHis correspondería a este valor de pHi, obteniendo un valor de 7,329.

1.2. Comparación pHi (cálculo clásico) versus CO₂gap

En la comparación de ambos parámetros obtuvimos una correlación lineal de Pearson de: -0,358 (N=268; p<0,001). El tamaño del efecto (r^2) fue = 0,128. Esto significa que el CO₂gap sólo explica un 12,8% de la variación del pHi.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,358(a)	,128	,125	,090448

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gap

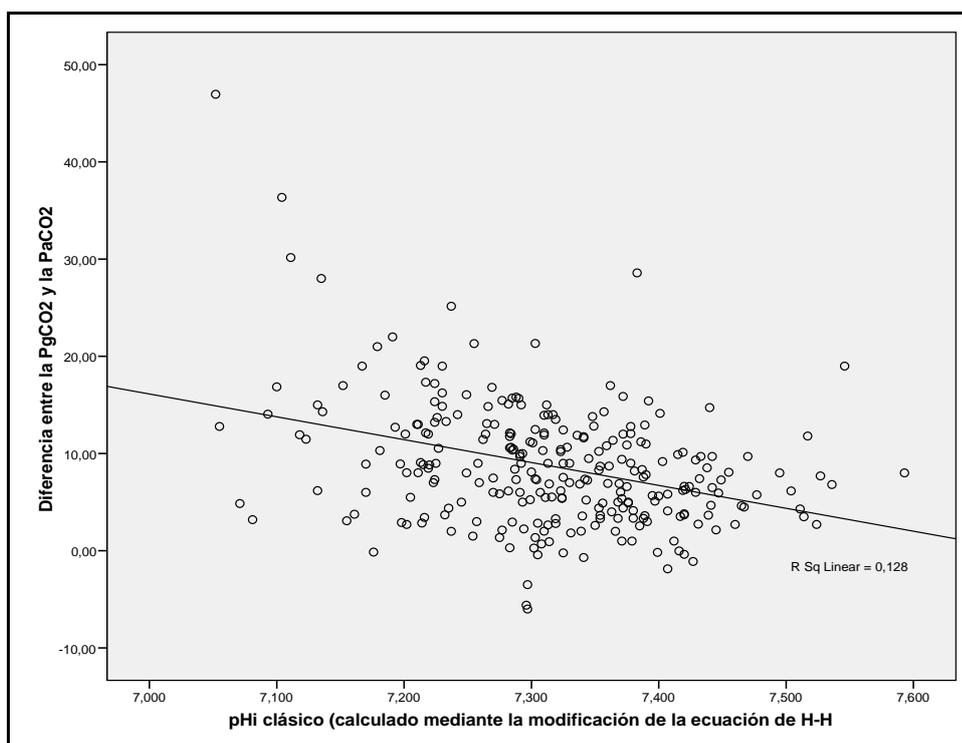


Figura R.2. Correlación pHi (cálculo clásico) vs CO₂gap

Como gráficamente puede verse en la Figura R.2, esta correlación es baja. No obstante, se calculó la ecuación de regresión correspondiente, en puntuaciones directas (esto es, en las unidades correspondientes a cada variable (mmHg para el CO₂), obteniendo el siguiente resultado:

$$pHi = 7,363 - (0,005 * CO_2gap)$$

Despejando, se pueden obtener valores de CO₂gap para cualquier valor de pHi, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gap} = (7,363 - \text{pHi}) / 0,005$$

Dado que valores de pHi < 7,31 son considerados patológicos por la mayoría de autores (109,110,113,181), se calculó qué valor de CO₂gap correspondería a este valor de pHi, obteniendo un valor de **10,6 mmHg**.

1.3. Comparación pHi (cálculo clásico) versus CO₂gapP (porcentual)

En la comparación se obtuvo una correlación lineal de Pearson de: -,234 (N=268; p<0,001). El tamaño del efecto (r²) fue = 0,055. Esto significa que el CO₂gapP sólo explica un 5,5% de la variación del pHi.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,234 (a)	,055	,051	,094188

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gapP

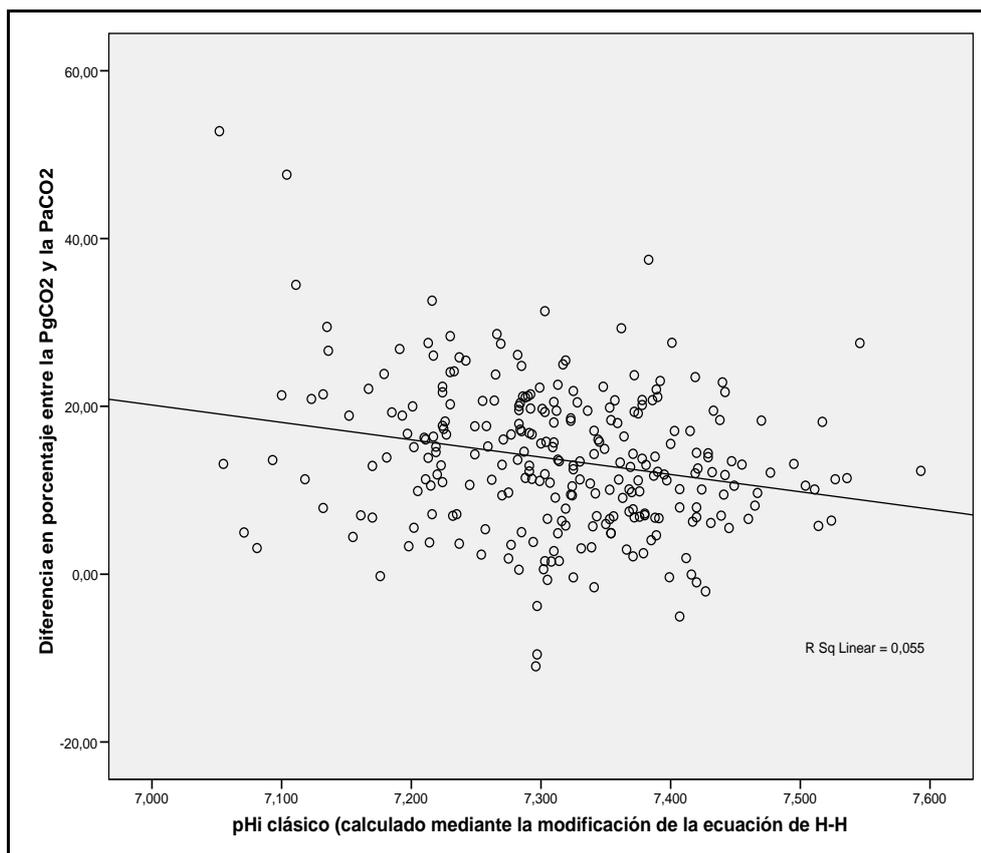


Figura R.3. Correlación pHi (cálculo clásico) vs CO₂gapP (porcentual)

Aunque, esta correlación también es baja, se calculó la ecuación de regresión correspondiente, en puntuaciones directas (esto es, en las unidades correspondientes a cada variable (en % para el CO₂gapP), obteniendo el siguiente resultado:

$$pHi = 7,351 - (0,003 * CO_2gapP)$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gap para cualquier valor de pHi, mediante la siguiente ecuación:

$$CO_2gapP = (7,351 - pHi) / 0,003$$

Dado que valores de pHi < 7,31 son considerados patológicos por la mayoría de autores (54,110,121,138) calculamos qué valor de CO₂gapP correspondería a este valor de pHi, obteniendo un valor de **13,7 %**.

2. SUSTITUCIÓN DE LAS ECUACIONES CLÁSICAS POR ECUACIONES SIMPLIFICADAS

Los valores estadísticos descriptivos de las ecuaciones simplificadas del pHi y pHis se muestran en la Tabla R.4. No se incluyen los del pHgap al diferir solo en una constante (se pueden obtener restando a 7,4 el valor del pHis).

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pHi simplificado (calculado mediante la ecuación simplificada)	269	,529	7,044	7,573	7,31153	,091164
pHi estándar simplificado	269	,371	7,074	7,445	7,33426	,045353
N válido (según lista)	269					

Tabla R.4. pHi y pHis simplificados. Valores estadísticos descriptivos

2.1. Comparación pHi1 (cálculo clásico) versus pHi2 (cálculo simplificado)

Al comparar ambos parámetros, se obtuvo una correlación lineal de Pearson de: 0,983 (N=268; $p < 0,001$), con un tamaño del efecto (r^2) = 0,966. Esto significa que el pHi calculado con la ecuación simplificada explica un 96,6% de la variación del pHi calculado clásicamente.

Al observar el resumen del modelo, se puede ver como el Error típico de la estimación es significativo:

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,983(a)	,966	,966	,017875

(a) Variables predictoras: (Constante), pHi simplificado

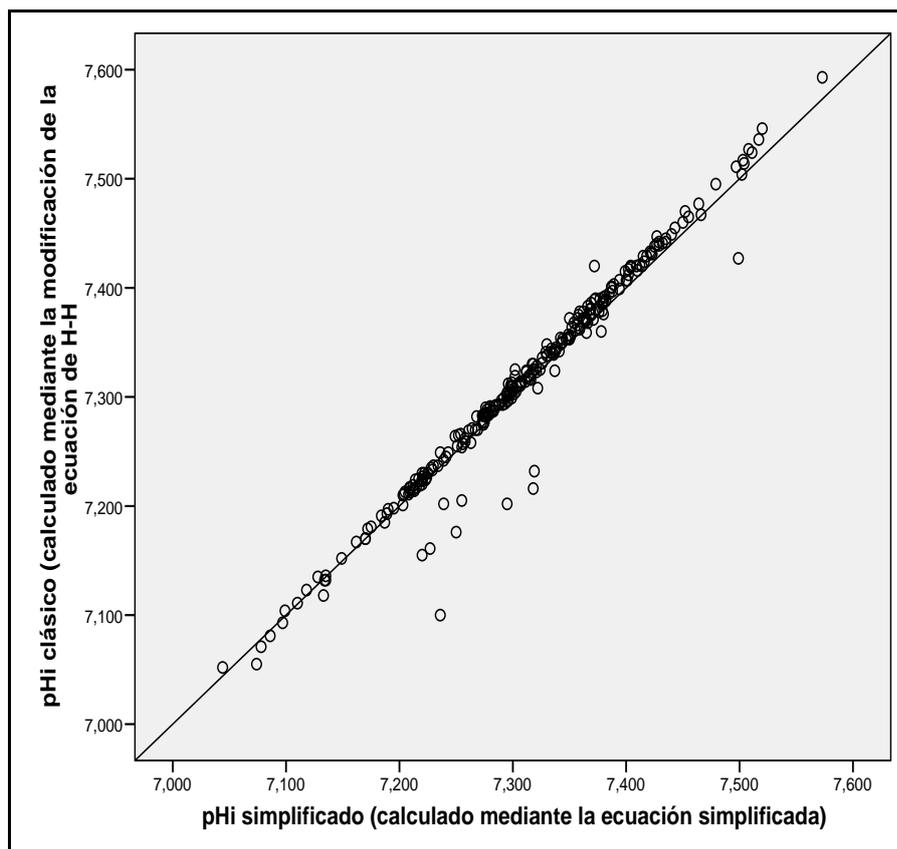


Figura R.4. Correlación pHi (cálculo simplificado) vs pHi (cálculo clásico)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$pHi_1 = -0,307 + (1,043 * pHi_2) \text{ en puntuaciones directas}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pHi₂ para cualquier valor de pHi₁, mediante la siguiente ecuación:

$$pHi_2 = (pHi_1 + 0,307)/1,043$$

Para un valor de pHi (cálculo clásico) de 7,31 correspondería un valor de pHi (cálculo simplificado) de 7,303.

Dada la perfecta correlación entre ambos parámetros, en adelante se utilizará sólo la ecuación simplificada.

2.2. Comparación pHi estándar clásico (pHis1) versus pHi estándar simplificado (pHis2)

Al comparar ambas variables obtuvimos una correlación lineal de Pearson de: 0,919 (N=268; $p < 0,001$). El tamaño del efecto (r^2) = ,845. Esto significa que el pHis₂ explica un 84,5% de la variación del pHis₁.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,919 (a)	,845	,845	,017987

(a) Variables predictoras: (Constante), pHi estándar simplificado

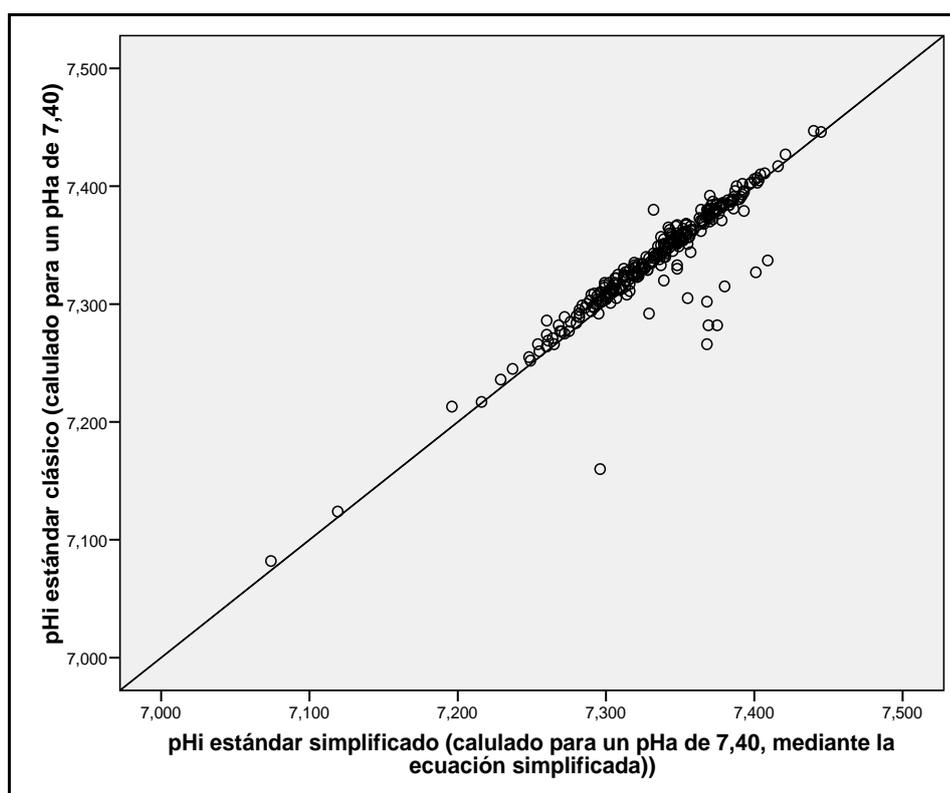


Figura R.5. Correlación pHis (cálculo simplificado) vs pHis (cálculo clásico)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHis1} = 0,542 + (0,927 * \text{pHis2}) \text{ en puntuaciones directas}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pHis2 para cualquier valor de pHis1, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{pHis2} = (\text{pHis1} - 0,542) / 0,927$$

Dado que el pHis1, obtenido en el apartado 2.1.1, para un valor de pHi = 7,31 (considerado límite de normalidad por la mayoría de autores), fue de 7,329, se utilizó este valor en la ecuación, obteniendo un valor de pHis2 = 7,321.

Dada la perfecta correlación entre ambos parámetros, en adelante se utilizará sólo la ecuación simplificada.

2.3. Puntos de corte para el pHgap (cálculo clásico y simplificado)

Los puntos de corte para el pHgap fueron calculados a partir de los obtenidos para el pHis:

- Punto de corte pHis clásico = 7,329
→ Punto de corte para el pHgap clásico = $7,4 - 7,392 = 0,071$
- Punto de corte pHis simplificado = 7,321
→ Punto de corte para el pHgap simplificado = $7,4 - 7,392 = 0,079$

3. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS SIMPLIFICADOS QUE MIDEN DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE pH O CO₂

3.1. Comparación pHis versus CO₂gap (serie completa)

La correlación lineal de Pearson es: -0,946 (N=269; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,896. Esto significa que el CO₂gap explica un 89,6% de la variación del pHis2.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,946 (a)	,896	,895	,014663

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gap

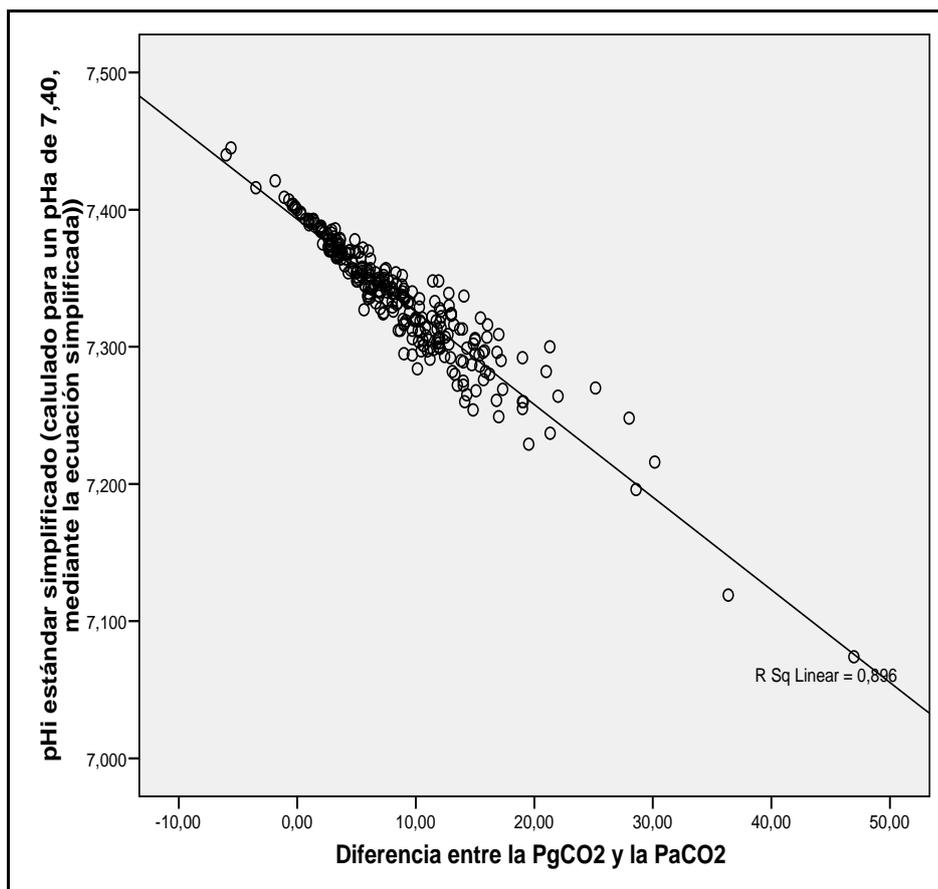


Figura R.6. Correlación CO₂gap vs pH_s (cálculo simplificado)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHis}_2 = 7,393 - (0,007 * \text{CO}_2\text{gap}) \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2\text{gap en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gap para cualquier valor de pH_{s2}, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gap} = (7,393 - \text{pHis}_2)/0,007$$

A un valor de pH_{s2} = **7,321** (ver punto 2.2.2), le correspondería un valor de CO₂gap de **10,3 mmHg**.

3.2. Comparación pH_s versus CO₂gap (para valores de PaCO₂ > 50 mmHg)

Se repitió esta correlación utilizando sólo las muestras con PaCO₂ > de 50mmHg, obteniendo los siguientes resultados: correlación lineal de Pearson: -0,971 (N=145; p<0,001), tamaño del efecto (r²)= ,944. Esto significa que el CO₂gap explica un 94,4% de la variación del pH_s2.

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,971(a)	,944	,943	,008970

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gap

La ecuación de regresión correspondiente de esta nueva correlación fue:

$$\text{pHis2} = 7,396 - (0,006 * \text{CO}_2\text{gap}) \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2\text{gap en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gap para cualquier valor de pH_s2, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gap} = (7,396 - \text{pHis2})/0,006$$

A un valor de pH_s2 = **7,321** (ver punto 2.2.2), le correspondería un valor de CO₂gap de **12,5 mmHg**.

3.3. Comparación pH_s versus CO₂gapP (serie completa)

La correlación lineal de Pearson es: -0,994 (N=269; p<0,001), tamaño del efecto (r²)= ,988. Esto significa que el CO₂gapP explica un 98,8 % de la variación del pH_s2.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,994 (a)	,988	,987	,005077

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gapP (porcentual)

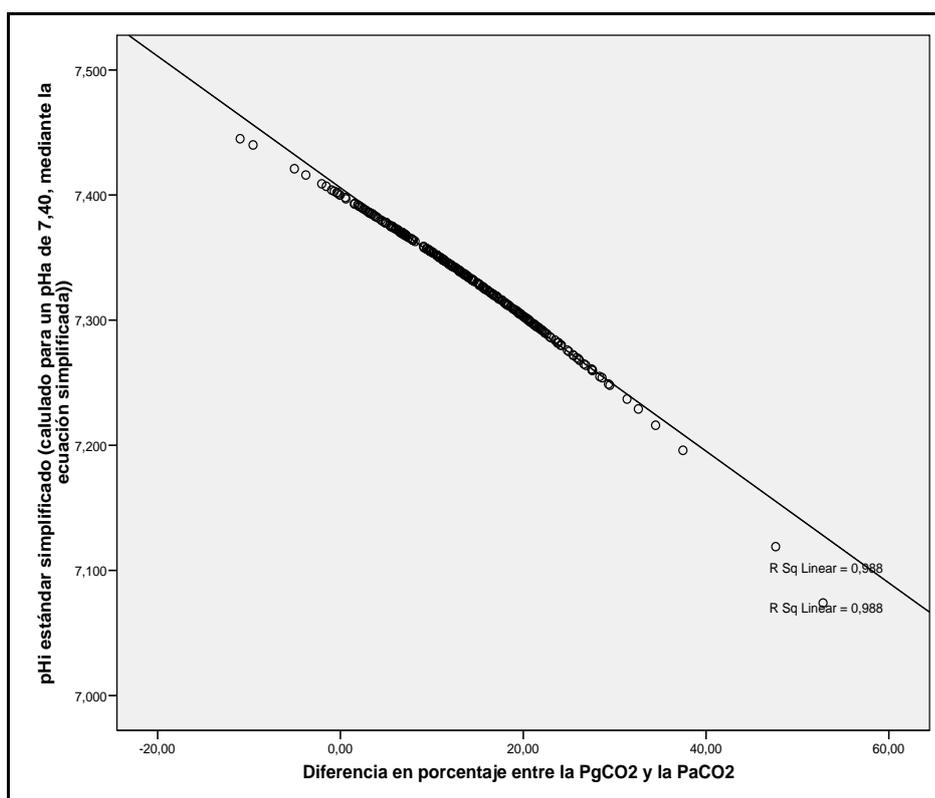


Figura R.6. Correlación CO₂gapP (porcentual) vs pH_s (cálculo simplificado)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHis2} = 7,406 - (0,005 * \text{CO}_2\text{gapP}) \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2\text{gapP en } \%).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gapP para cualquier valor de pH_s2, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gapP} = (7,406 - \text{pHis2})/0,005$$

A un valor de $pHis2 = 7,321$ (ver punto 2.2.2), le corresponde un valor de CO_2gapP de **17%**.

3.4. Comparación $pHis$ versus CO_2gapP (para valores de $PaCO_2 > 50$ mmHg)

Se repitió esta correlación utilizando sólo las muestras con $PaCO_2 >$ de 50mmHg, obteniendo los siguientes resultados: correlación lineal de Pearson: -0,998 (N=145; $p < 0,001$), tamaño del efecto (r^2)= ,996. Esto significa que el CO_2gapP explica un 99,6% de la variación del $pHis2$.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,998 (a)	,996	,996	,002512

(a) Variables predictoras: (Constante), CO_2gapP (porcentual)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$pHis2 = 7,402 - (0,005 * CO_2gapP) \text{ en puntuaciones directas} \\ (CO_2gapP \text{ en } \%).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de $pHis2$ para cualquier valor de $pHis1$, mediante la siguiente ecuación:

$$CO_2gapP = (7,402 - pHis2) / 0,005$$

A un valor de $pHis2 = 7,321$ (ver punto 2.2), le correspondería un valor de CO_2gapP de **16,2 %**.

III. ¿PUEDE REALIZARSE UNA MEDICIÓN CONTINUA DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO₂?

1. ¿LA SUSTITUCIÓN DE PaCO₂ POR EtCO₂ EN LOS PARÁMETROS DE REFERENCIA TIENE UTILIDAD CLÍNICA PARA LA VALORACIÓN CONTINUA DE LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

En la Tabla R.5. se muestran los valores estadísticos descriptivos de los parámetros que usan el EtCO₂ en sustitución de la PaCO₂ para el cálculo de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Adaptación del pHi simplificado en la que se sustituye la PaCO ₂ por el EtCO ₂	255	,78	6,68	7,46	7,2226	,11244
Adaptación del pHi estándar simplificado, en la que se sustituye la PaCO ₂ por el EtCO ₂	255	,437	6,978	7,415	7,25299	,066264
Diferencia entre la PgCO ₂ y el EtCO ₂	255	66,00	-2,00	64,00	17,8991	9,22010
Diferencia en porcentaje entre el PgCO ₂ y el EtCO ₂	255	65,71	-3,57	62,14	27,9171	10,39932
N válido (según lista)	255					

Tabla R.5. Variables que usan el EtCO₂ en sustitución de la PaCO₂. Valores estadísticos descriptivos.

1.1. Comparación CO₂gap versus P(g-Et)CO₂

La correlación lineal de Pearson es: 0,491 (N=255; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,241. Esto significa que el P(g-Et)CO₂ explica sólo un 24,1% de la variación del CO₂gap.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 491(a)	,241	,238	5,64376

(a) Variables predictoras: (Constante), P(g-Et)CO₂

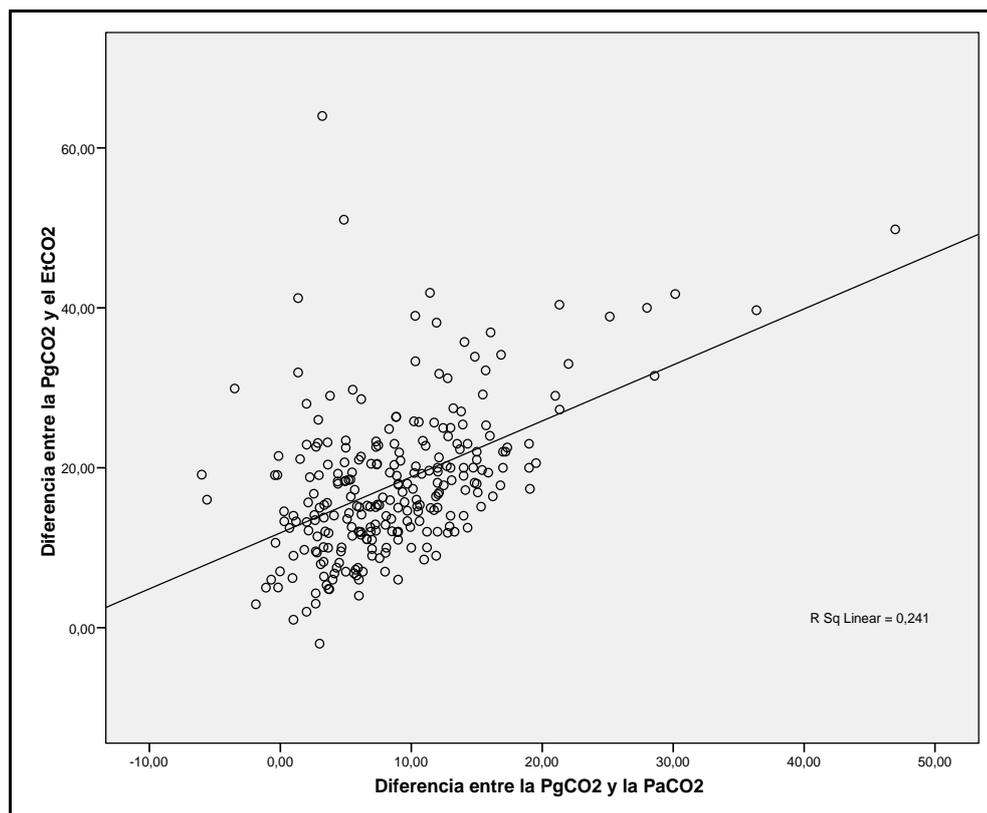


Figura R.7. Correlación CO₂gap vs P(g-Et)CO₂

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gap} = 2,469 + 0,344 * \text{P(g-Et)CO}_2 \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2 \text{ en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de P(g-Et)CO₂ para cualquier valor de CO₂gap, mediante la siguiente ecuación:

$$(\text{g-Et)CO}_2 = (\text{CO}_2\text{gap} - 2,469) / 0,344$$

A un valor de CO₂gap = **10,6 mmHg** (ver punto 1.2), le corresponde un valor de P(g-Et)CO₂ de **23,6 mmHg**.

1.2. Comparación CO₂gapP versus P(g-Et)CO₂P (en porcentaje)

La correlación lineal de Pearson es: 0,326 (N=255; p<0,001), tamaño del efecto (r²)= ,106. Esto significa que el P(g-Et)CO₂P explica sólo un 10,6 % de la variación del CO₂gapP.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,326(a)	,106	,103	8,25056

(a) Variables predictoras: (Constante), P(g-Et)CO₂

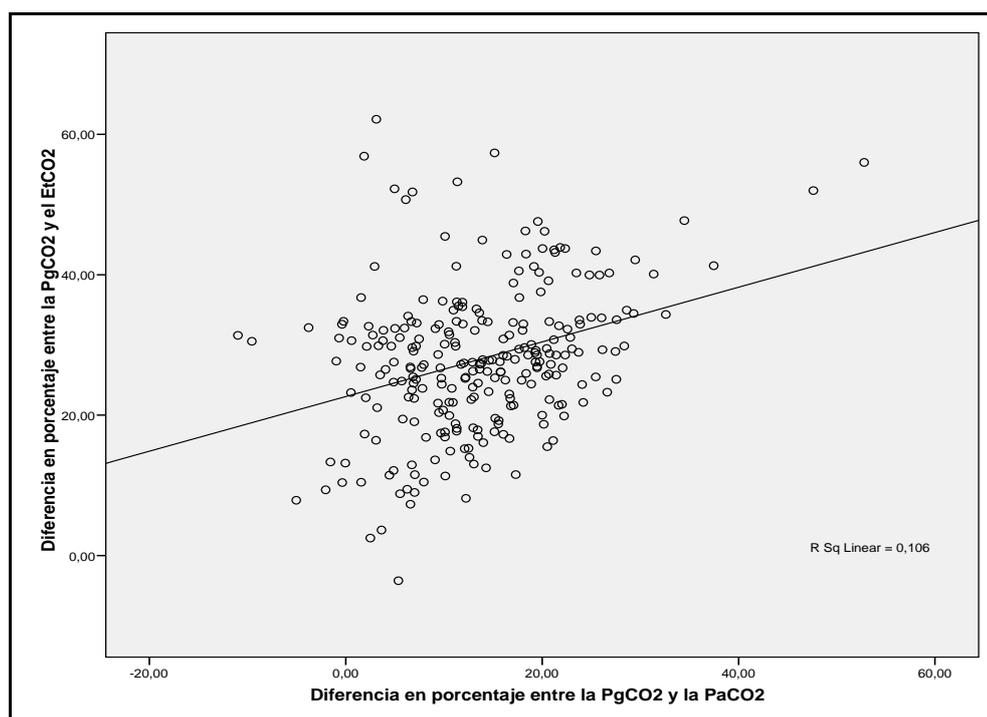


Figura R.8. Correlación CO₂gapP vs P(g-Et)CO₂P (en porcentaje)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gapP} = 5,897 + 0,273 * \text{P(g-Et)CO}_2\text{P en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2 \text{ en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de P(g-Et)CO₂P para cualquier valor de CO₂gapP, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{P(g-Et)CO}_2\text{P} = (\text{CO}_2\text{gapP} - 5,897) / 0,273$$

A un valor de CO₂gapP = **13,7 %** (ver punto 1.3), le corresponde un valor de P(g-Et)CO₂ de **28,6 %**.

1.3. Comparación pH_{is} versus pH_{isEt}

La correlación lineal de Pearson es: 0,332 (N=255; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,110. Esto significa que el pH_{isEt} explica sólo un 11 % de la variación del pH_{is}.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 332(a)	,110	,106	,043624

(a) Variables predictoras: (Constante), pH_{isEt}

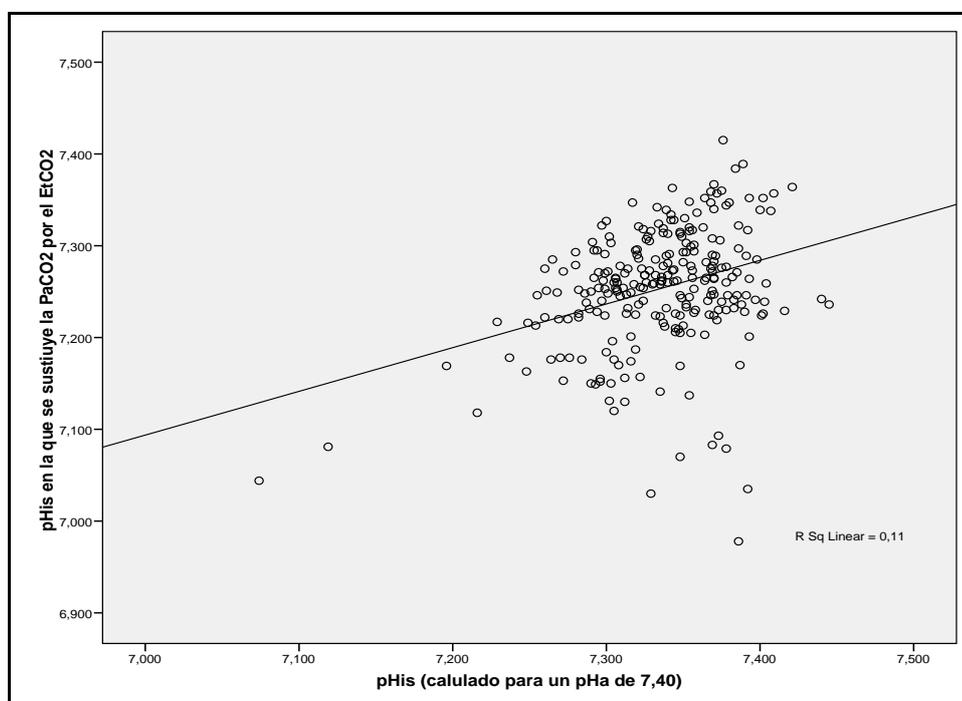


Figura R.9. Correlación pH_{is} con pH_{isEt}

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHis} = 5,659 + 0,231 * \text{pHisEt (en puntuaciones directas)}.$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pH_{isEt} para cualquier valor de pH_{is}, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{pHisEt} = (\text{pHis} - 5,659) / 0,231$$

A un valor de $p_{Hi} = 7,321$ (ver punto 2.2), le corresponde un valor de p_{HiEt} de **7,195**.

1.4. Comparación p_{Hi} versus p_{HiEt}

La correlación lineal de Pearson es: 0,804 (N=255; $p < 0,001$), tamaño del efecto (r^2)= ,647. Esto significa que el p_{HiEt} explica un 64,7 % de la variación del p_{Hi} .

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 804(a)	,647	,645	,051089

(a) Variables predictoras: (Constante), p_{HiEt}

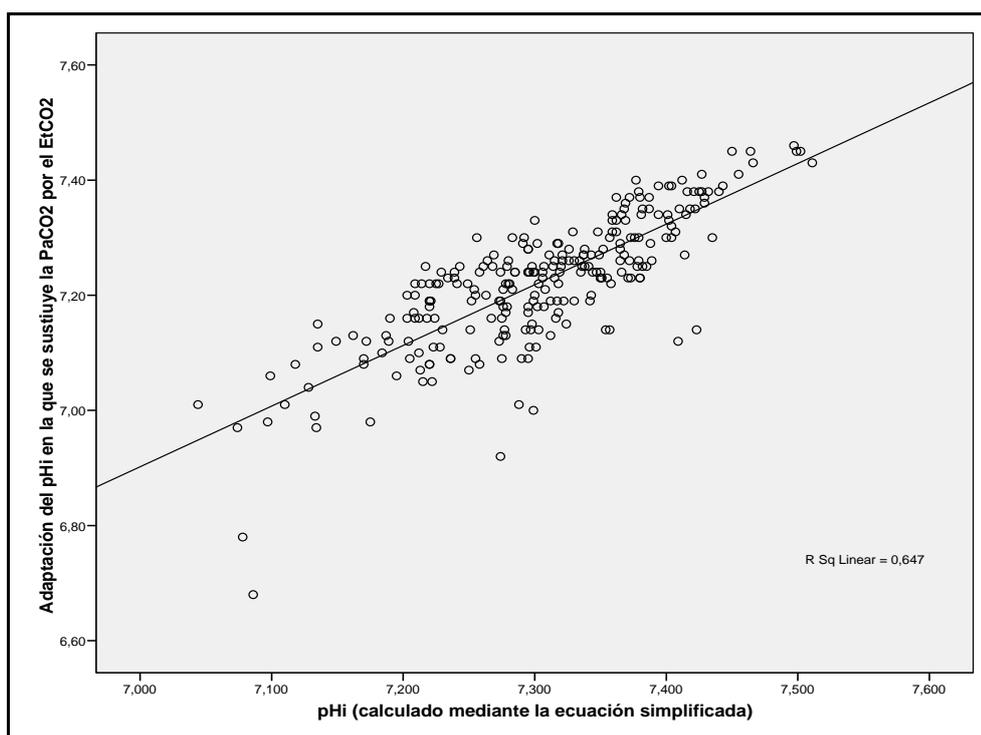


Figura R.10. Correlación p_{Hi} con p_{HiEt}

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$p_{Hi} = 2,873 + 0,614 * p_{HiEt} \text{ (en puntuaciones directas).}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de $pHiEt$ para cualquier valor de pHi , mediante la siguiente ecuación:

$$pHiEt = (pHi - 2,873) / 0,614$$

A un valor de $pHi = 7,31$ (ver punto 2.2), le corresponde un valor de $pHiEt$ de **7,226**.

1.5. Conclusión

Por todo lo expuesto, la sustitución de la $PaCO_2$ por el $EtCO_2$ propuesta por General Electric para valoración en continuo de la perfusión tisular esplácnica, no tiene utilidad clínica.

2. ¿PUEDE PLANTEARSE ALGUNA ALTERNATIVA PARA LA VALORACIÓN CONTINUA DE LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

2.1. ¿Qué correlación hay entre las diferentes formas de medir la $PaCO_2$?

En la Tabla R.6. se muestran los valores estadísticos descriptivos y en la R.7 las correlaciones de la $PaCO_2$ (parámetro de referencia a sustituir), y de los tres modos de estimación en continuo de la misma existentes: $EtCO_2$, que como acabamos de ver no ha funcionado; $PgCO_2$, que como vimos, tuvo la utilidad inicial de estimar la $PaCO_2$; y la presión transcutánea de CO_2 ($PtcCO_2$), que no se ha utilizado previamente con la finalidad de estimar de forma continua la perfusión tisular esplácnica.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Presión arterial de CO_2	271	69,20	30,60	99,80	53,6240	12,42409
Presión transcutánea de CO_2	257	65,00	36,00	101,00	55,8261	12,62606
CO_2 al final de la espiración (End tidal)	256	47,42	20,58	68,00	44,3110	9,49209
Presión de CO_2 regional medida en estómago	269	69,30	36,23	105,53	62,2698	13,94592
N válido (según lista)	241					

Tabla R.6. CO_2 arterial y parámetros que lo valoran en continuo. Valores estadísticos descriptivos.

Correlaciones					
		Presión arterial de CO2	Presión transcutánea de CO2	CO2 al final de la espiración (End Tidal)	Presión de CO2 regional medida en estómago
Presión arterial de CO2	Correlación de Pearson	1	,970**	,761**	,890**
	Sig. (bilateral)		,000	,000	,000
	N	271	257	256	269
Presión transcutánea de CO2	Correlación de Pearson	,970**	1	,751**	,895**
	Sig. (bilateral)	,000		,000	,000
	N	257	257	242	255
CO2 al final de la espiración (End Tidal)	Correlación de Pearson	,761**	,751**	1	,768**
	Sig. (bilateral)	,000	,000		,000
	N	256	242	256	255
Presión de CO2 regional medida en estómago	Correlación de Pearson	,890**	,895**	,768**	1
	Sig. (bilateral)	,000	,000	,000	
	N				

Tabla R.7. Correlación de la PaCO₂ con los parámetros que lo valoran en continuo.

2.1.1. Correlación PaCO₂ con el EtCO₂

La correlación lineal de Pearson es: 0,761 (N=256; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,579. Esto significa que la EtCO₂ explica un 57,9 % de la variación del PaCO₂.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,761(a)	,579	,577	8,26074

(a) Variables predictoras: (Constante), EtCO₂

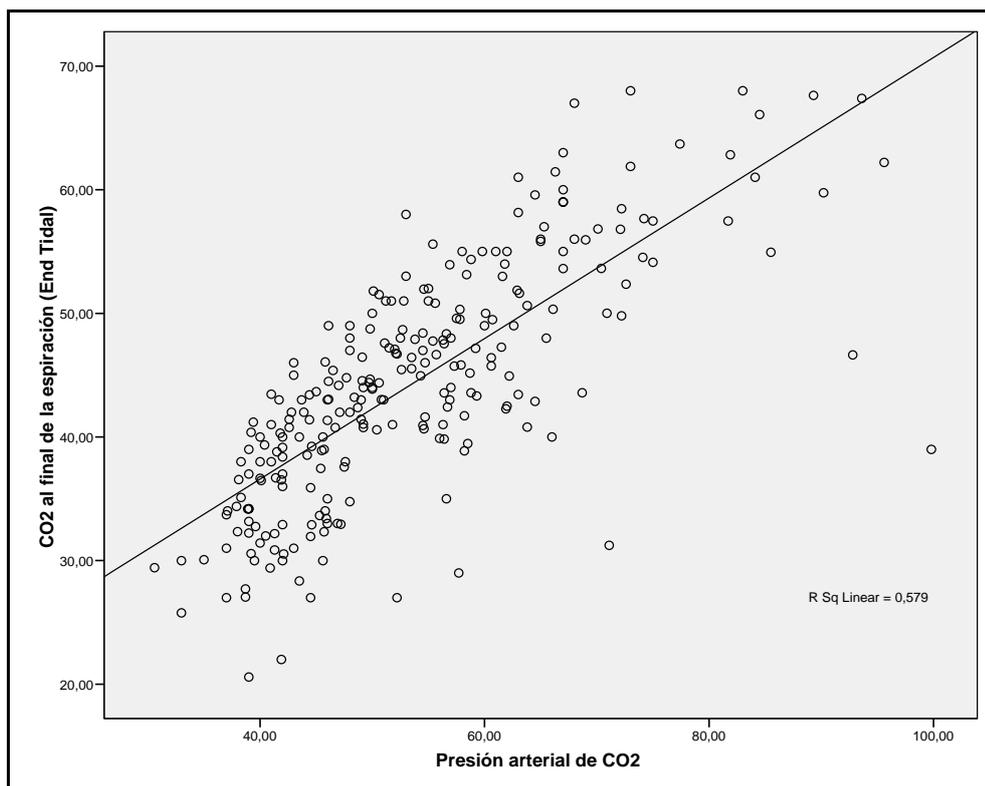


Figura R.11. Correlación PaCO₂ vs EtCO₂

La ecuación de regresión correspondiente es:

$\text{PaCO}_2 = 8,471 + 1,018 * \text{EtCO}_2$, en puntuaciones directas (CO₂ en mmHg).

Despejando, pueden obtenerse valores de EtCO₂ para cualquier valor de PaCO₂, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{EtCO}_2 = (\text{PaCO}_2 - 8,471) / 1,018$$

En nuestra serie, a un valor de PaCO₂ = **40 mmHg** (PaCO₂ normal en sangre), le corresponde un valor de EtCO₂ de **31 mmHg**.

2.1.2. Correlación PaCO₂ con la PgCO₂

La correlación lineal de Pearson es: 0,890 (N=269; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,792. Esto significa que la PgCO₂ explica un 79,2 % de la variación de la PaCO₂.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error tí. de la estimación
1	, 890(a)	,792	,791	5,68728

(a) Variables predictoras: (Constante), PgCO₂

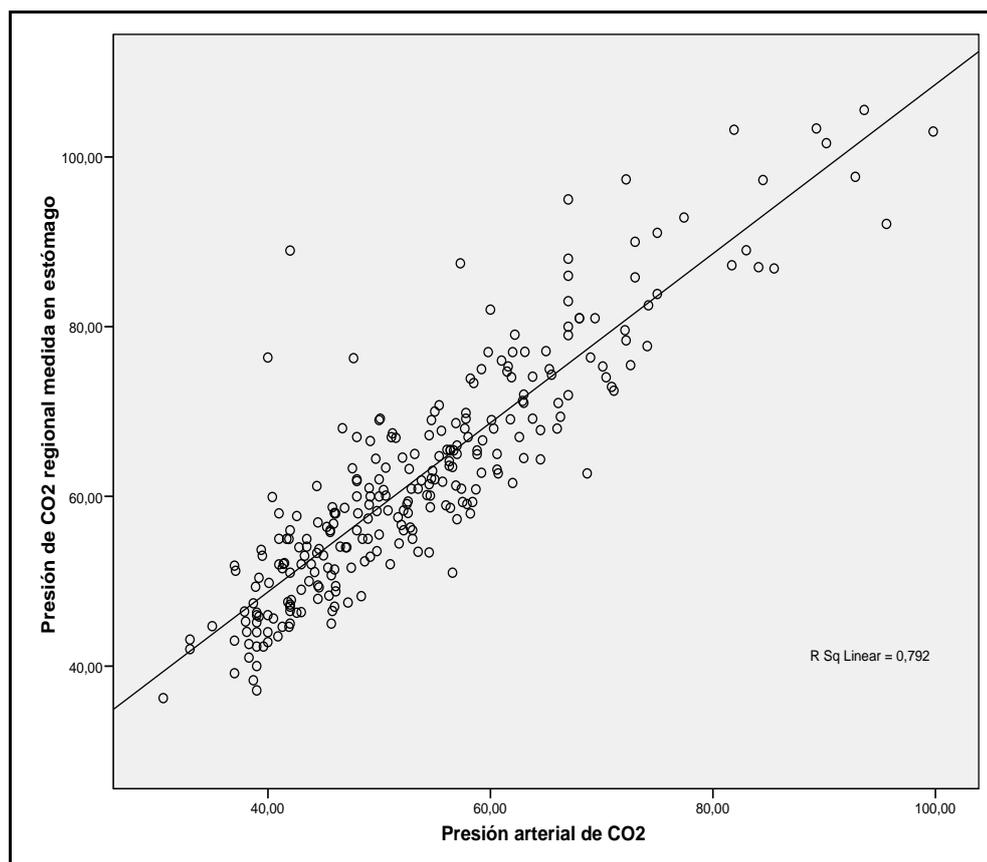


Figura R.12. Correlación PaCO₂ vs PgCO₂

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{PaCO}_2 = 4,101 + 0,795 * \text{PgCO}_2, \text{ en puntuaciones directas (CO}_2 \text{ en mmHg).}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de PgCO₂ para cualquier valor de PaCO₂, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{PgCO}_2 = (\text{PaCO}_2 - 4,101) / 0,795$$

En nuestra serie, a un valor de PaCO₂ = **40 mmHg** (PaCO₂ normal en sangre), le corresponde un valor de PgCO₂ de **45,2 mmHg**.

2.1.3. Correlación PaCO₂ con la PtcCO₂

La correlación lineal de Pearson es: 0,970 (N=257; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,940. Esto significa que la PtcCO₂ explica un 94 % de la variación de la PaCO₂.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,970(a)	,940	,940	2,99374

(a) Variables predictoras: (Constante), PtcCO₂

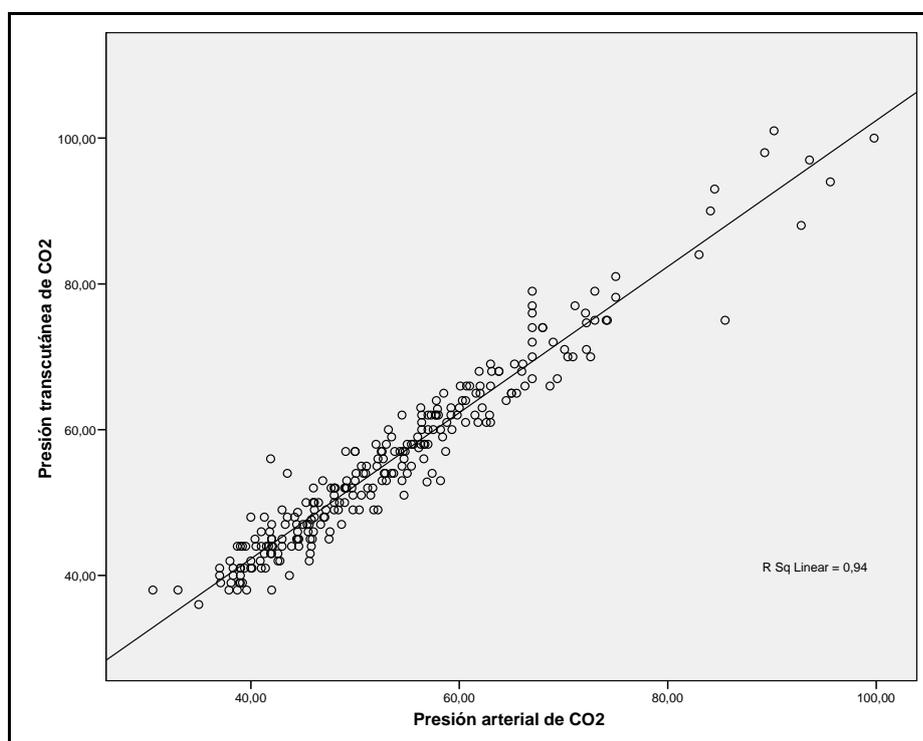


Figura R.13. Correlación PaCO₂ vs PtcCO₂

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{PaCO}_2 = 1,123 + 0,938 * \text{PtcCO}_2, \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2 \text{ en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de PtcCO₂ para cualquier valor de PaCO₂, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{PtcCO}_2 = (\text{PaCO}_2 - 1,123) / 0,938$$

En nuestra serie, a un valor de PaCO₂ = **40 mmHg** (PaCO₂ normal en sangre), le corresponde un valor de PtcCO₂ de **41,4 mmHg**.

2.2. ¿La sustitución de la PaCO₂ por la PtcCO₂ en los parámetros de referencia tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica?

En la Tabla R.8. se muestran los valores estadísticos descriptivos de los parámetros que usan la PtcCO₂ en sustitución de la PaCO₂ para el cálculo de manera continua de los parámetros que valoran la perfusión tisular esplácnica.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Adaptación del pHi simplificado en la que se sustituye la PaCO ₂ por la PtcCO ₂	255	,56	7,05	7,61	7,3294	,09357
Adaptación del pHi estándar simplificado, sustituyendo la PaCO ₂ por la PtcCO ₂	255	,395	7,104	7,499	7,35280	,043679
Diferencia entre la PgCO ₂ y la PtcCO ₂	255	55,33	-11,37	43,96	6,3512	6,08704
Diferencia en porcentaje entre la PgCO ₂ y la PtcCO ₂	255	74,89	-25,48	49,41	9,8595	8,69580
N válido (según lista)	255					

Tabla R.8. Variables que usan la PtcCO₂ en sustitución de la PaCO₂. Valores estadísticos descriptivos

2.2.1. Comparación CO₂gap versus CO₂gapTc

La correlación lineal de Pearson es: 0,878 (N=255; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,771. Esto significa que el CO₂gapTc explica un 77,1% de la variación del CO₂gap.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 878(a)	,771	,770	3,06293

(a)Variables predictoras: (Constante), CO₂gapTc

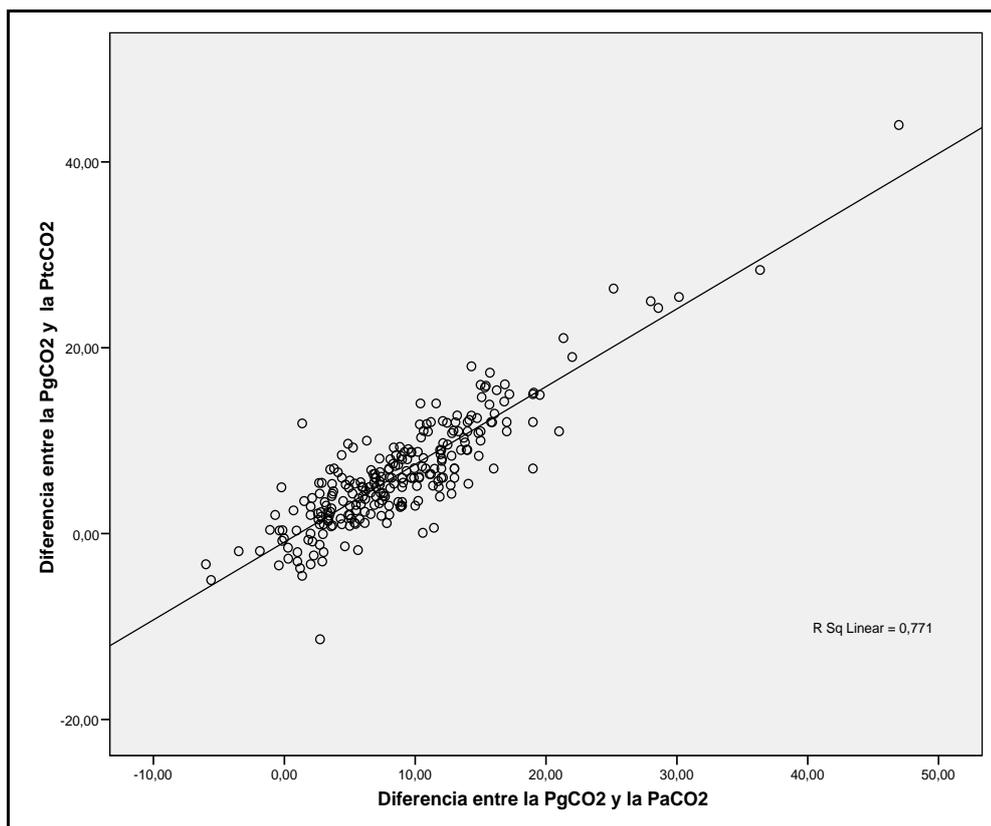


Figura R.14. Correlación CO₂gap vs CO₂gapTc

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gap} = 2,827 + 0,922 * \text{CO}_2\text{gapTc}, \text{ en puntuaciones directas} \\ (\text{CO}_2 \text{ en mmHg}).$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gapTc para cualquier valor de CO₂gap, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gapTc} = (\text{CO}_2\text{gap} - 2,827) / 0,922$$

A un valor de CO₂gap = **10,6 mmHg** (ver punto 1.2), le corresponde un valor de CO₂gapTc de **8,4 mmHg**.

2.2.2. Comparación CO₂gapP versus CO₂gapPTc (en porcentaje)

La correlación lineal de Pearson es: 0,834 (N=255; p<0,001), tamaño del efecto (r²)= ,695. Esto significa que el CO₂gapPTc explica un 69,5 % de la variación del CO₂gapP.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típic. de la estimación
1	, 834(a)	,695	,694	4,78216

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gapPTc

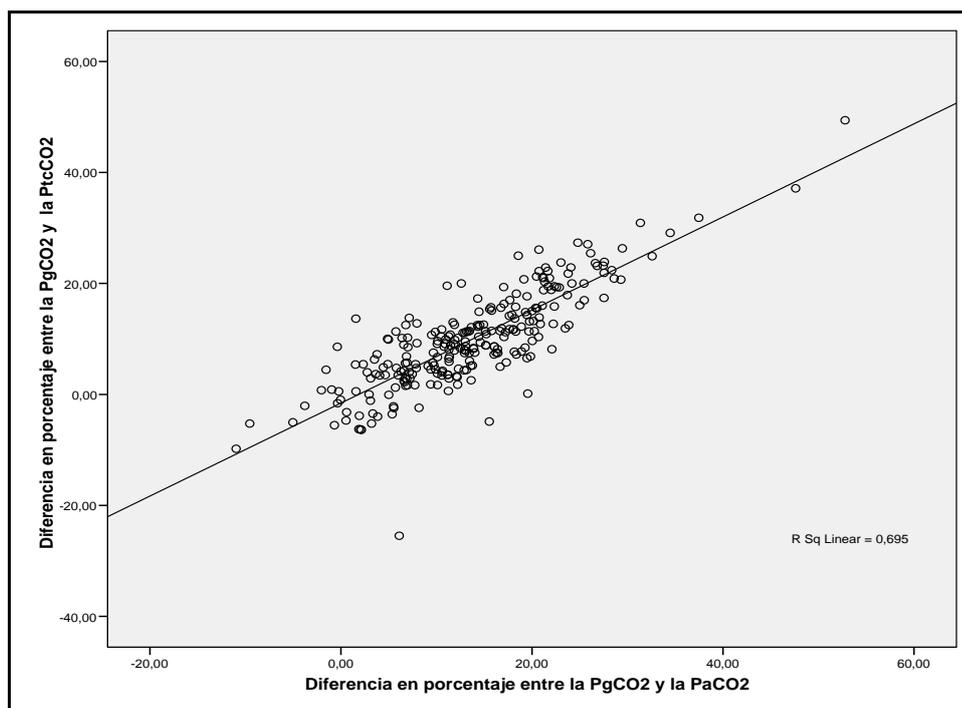


Figura R.15. Correlación CO₂gapP vs CO₂gapPTc (en porcentaje)

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gapP} = 5,447 + 0,829 * \text{CO}_2\text{gapPTc, en puntuaciones directas (\%)}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de P(g-Et)CO₂P para cualquier valor de CO₂gapP, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gapPTc} = (\text{CO}_2\text{gapP} - 5,447) / 0,829$$

A un valor de CO₂gapP = **13,7 %** (ver punto 1.3), le corresponde un valor de CO₂gapPTc de **10 %**.

2.2.3. Comparación pHis versus pHisTc

La correlación lineal de Pearson es: 0,855 (N=255; $p < 0,001$), tamaño del efecto (r^2)= ,731. Esto significa que el pHisTc explica sólo un 73,1 % de la variación del pHis.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 855(a)	,731	,730	,023842

(a) Variables predictoras: (Constante), pHisTc

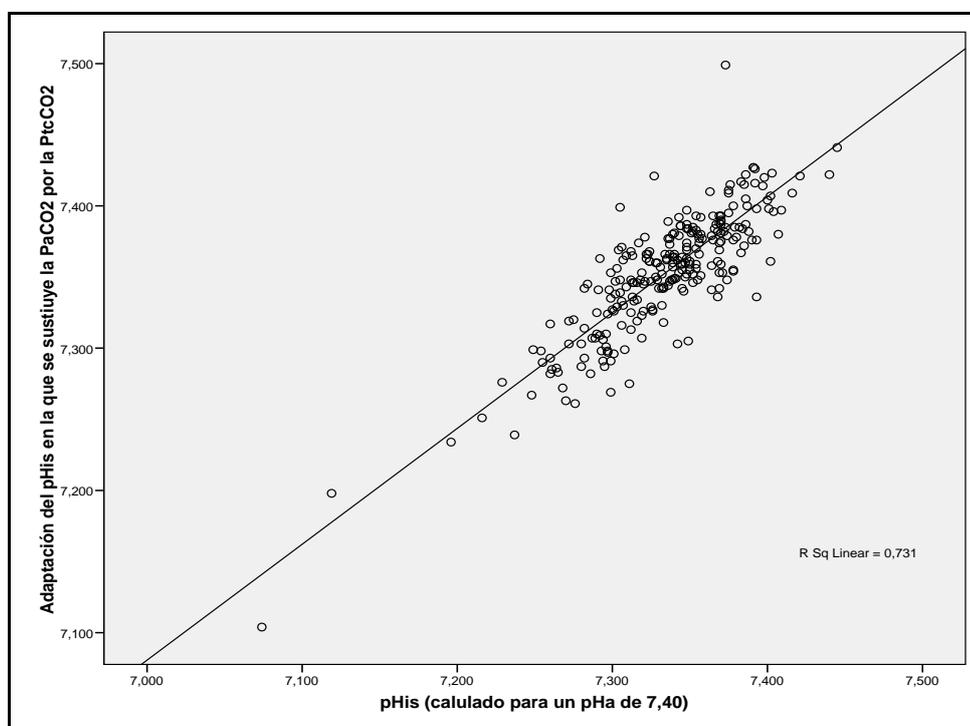


Figura R.16. Correlación pHis con pHisTc

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHis} = 0,736 + 0,897 * \text{pHisTc (en puntuaciones directas)}.$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pHisTc para cualquier valor de pHis, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{pHisTc} = (\text{pHis} - 0,736) / 0,897$$

A un valor de $p_{Hi} = 7,321$ (ver punto 2.2), le corresponde un valor de p_{HiTc} de $7,341$.

2.2.4. Comparación p_{Hi} versus p_{HiTc}

La correlación lineal de Pearson es: $0,965$ ($N=255$; $p<0,001$), tamaño del efecto (r^2)= $,932$. Esto significa que el p_{HiTc} explica un $93,2\%$ de la variación del p_{Hi} .

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,965(a)	,932	,932	,024195

(a) Variables predictoras: (Constante), p_{HiTc}

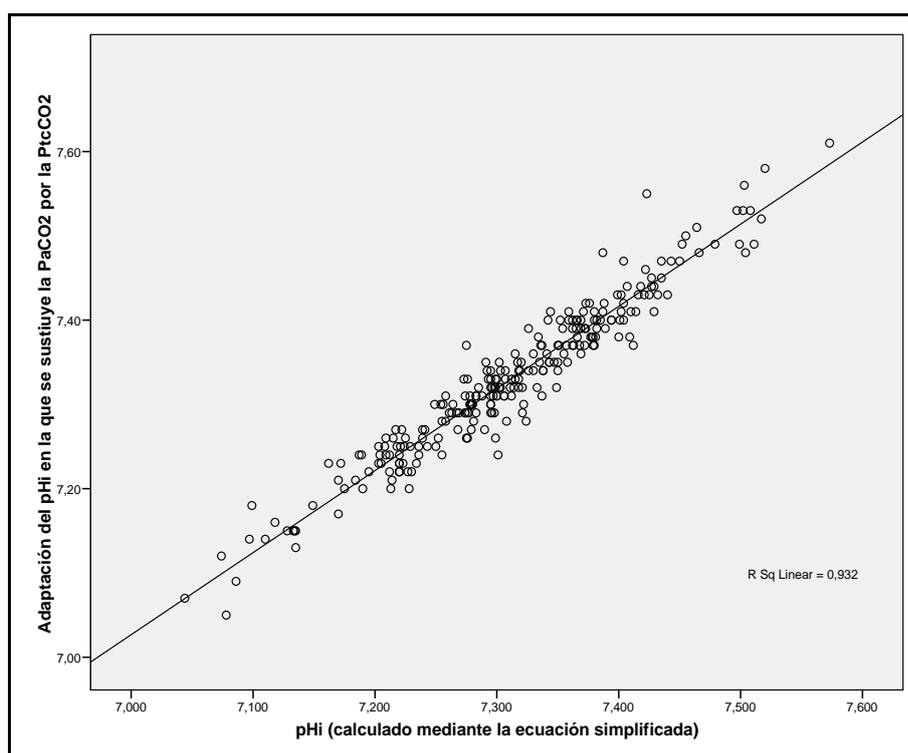


Figura R.17. Correlación p_{Hi} con p_{HiTc}

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$p_{Hi} = 0,299 + 0,957 * p_{HiTc} \text{ (en puntuaciones directas).}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de $pHiTc$ para cualquier valor de pHi , mediante la siguiente ecuación:

$$pHiTc = (pHi - 0,299) / 0,957$$

A un valor de $pHi = 7,31$ (ver punto 2.2), le corresponde un valor de $pHiTc$ de **7,326**.

2.3. Conclusión

Por todo lo expuesto, la sustitución de la $PaCO_2$ por el $PtcCO_2$ propuesta por nosotros para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica, puede tener utilidad clínica.

IV. ¿PODRÍA TENER INTERÉS VALORAR LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO₂?

1. PARÁMETROS QUE VALORAN EL GRADIENTE SISTÉMICO-RESPIRATORIO DE CO₂

En la tabla R.9. se muestran los estadísticos descriptivos de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂ (pHgapR y CO₂gapR). Se aportan también los del espacio muerto fisiológico, calculado mediante la ecuación simplificada de Frankenfield (Vd/Vt), dado que en el apartado siguiente se utiliza para las comparaciones.

Estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pHgap sistémico-respiratorio	256	,45	-,04	,41	,0815	,06689
CO ₂ gap sistémico-respiratorio	256	70,36	-9,43	60,92	16,1839	11,85686
Espacio muerto fisiológico (fórmula de Frankenfield)	255	,806	,326	1,132	,50980	,095675
N válido (según lista)	255					

Tabla R.9. Estadísticos descriptivos de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂ (pHgapR y CO₂gapR) y el espacio muerto fisiológico mediante la ecuación simplificada de Frankenfield (Vd/Vt).

1.1. Comparación con el espacio muerto fisiológico (Vd/Vt)

1.1.1. *Correlación Vd/Vt con pHgap sistémico-respiratorio (pHgapR)*

La correlación lineal de Pearson es: 0,906 (N=242; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= 0,822. Esto significa que el Vd/Vt explica un 82,2 % de la variación del pHgapR.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,906(a)	,822	,821	,0284349

(a) Variables predictoras: (Constante), Vd/Vt

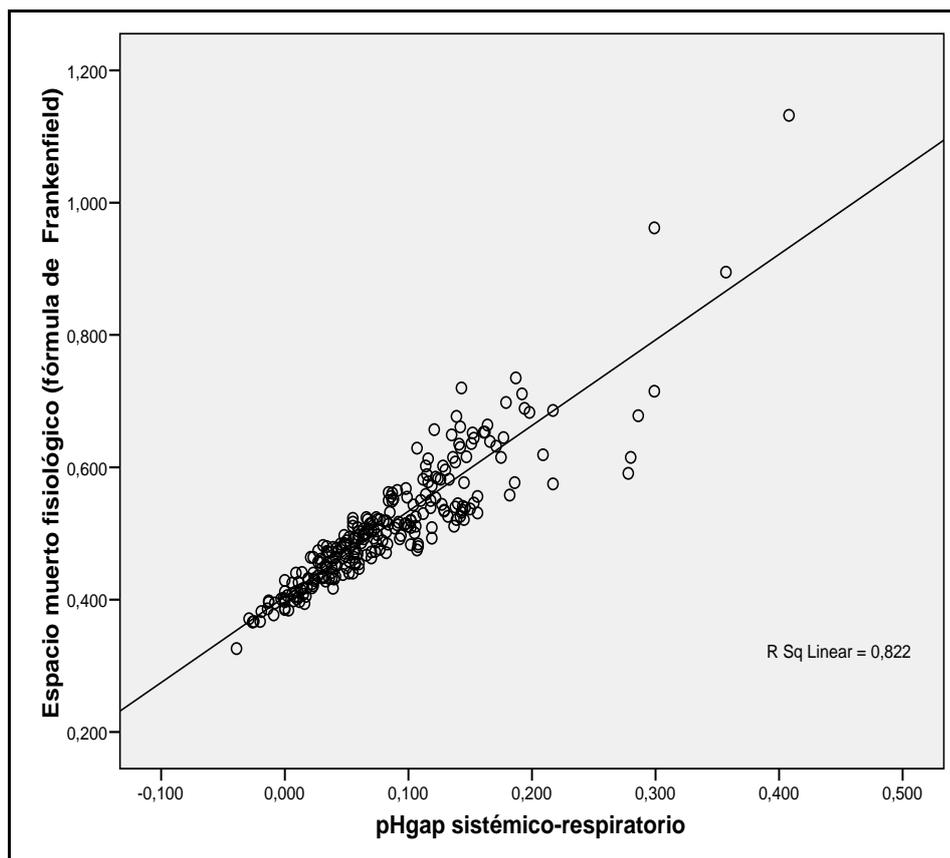


Figura R.19. Correlación pHgapR con Vd/Vt

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHgapR} = -0,242 + 0,635 * \text{Vd/Vt (en puntuaciones directas)}.$$

Despejando, pueden obtenerse valores de Vd/Vt para cualquier valor de pHgapR, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Vd/Vt} = (\text{pHgapR} + 0,242) / 0,635$$

A un valor de pHgapR = **0,08**, le corresponde un valor de Vd/Vt de **0,51**.

1.1.2. Correlación Vd/Vt con el CO₂gap sistémico-respiratorio en porcentaje (CO₂gapR)

La correlación lineal de Pearson es: 0,894 (N=242; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= 0,799. Esto significa que el Vd/Vt explica un 79,9 % de la variación del pHgapR.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,894(a)	,799	,798	5,335011

(a) Variables predictoras: (Constante), Vd/Vt

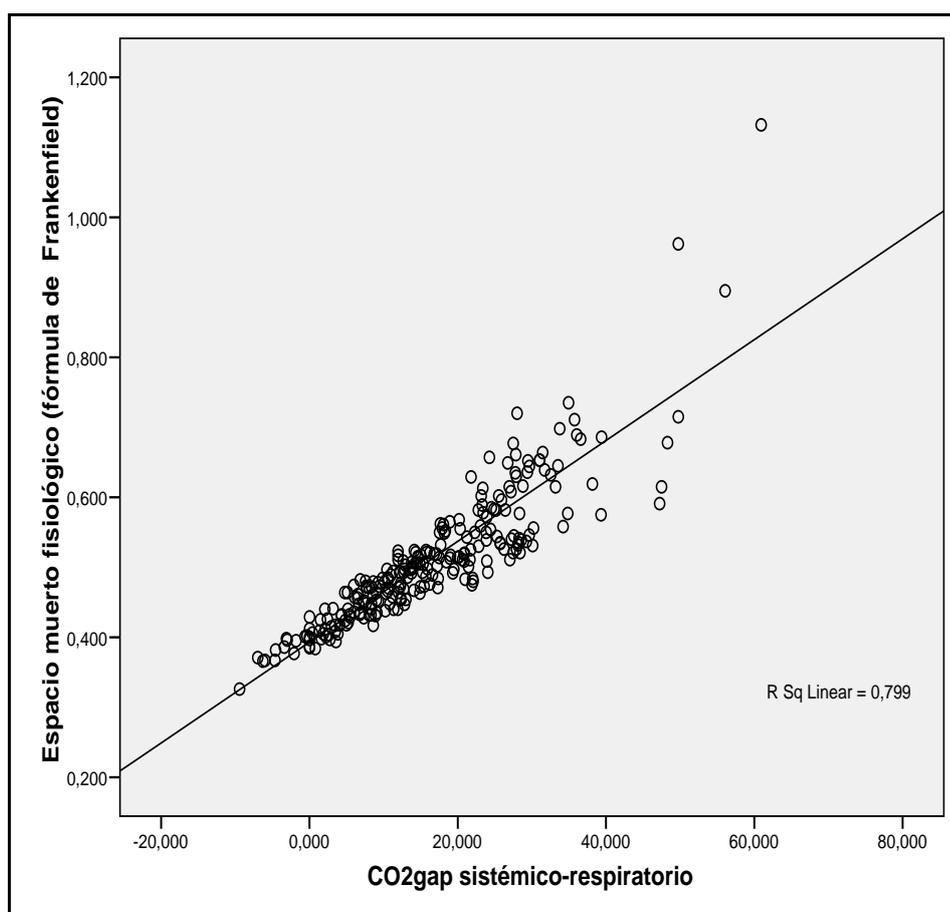


Figura R.20. Correlación CO₂gapR con Vd/Vt

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gapR} = -40,378 + 110,976 * \text{Vd/Vt (en puntuaciones directas)}.$$

Despejando, pueden obtenerse valores de Vd/Vt para cualquier valor de pHgapR, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Vd/Vt} = (\text{CO}_2\text{gapR} + 40,378) / 110,976$$

A un valor de CO₂gapR = **16,2** le corresponde un valor de Vd/Vt de **0,51**.

1.2. Parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂. Comparación con indicadores de gravedad.

En la Tabla R.10 se detallan los valores estadísticos descriptivos de los indicadores de gravedad respiratorios, de tratamiento ventilatorio y otros que utilizamos en la comparación. En la Tabla R.11 se muestran las correlaciones encontradas entre éstos y los parámetros que valoran gradientes sistémico-respiratorios y sistémico-regionales de pH y CO₂, que fueron medidos simultáneamente.

Valores estadísticos descriptivos

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Índice PaO ₂ /FiO ₂	265	451,7	40,3	492,0	194,939	90,2991
Índice de oxigenación	264	74,31	1,35	75,66	10,4140	9,32656
Índice de ventilación	249	264,90	9,95	274,85	46,8077	31,75568
Presión media en la vía aérea	265	32	6	38	14,43	4,685
Presión inspiratoria pico (PIP)	250	47	14	61	28,11	5,958
Presión positiva al final de la espiración (PEEP)	250	12	3	15	6,83	1,930
gradiente de presión (PIP-PEEP)	250	37	9	46	21,28	5,407
lactato arterial en mmol/L	266	14,70	,30	15,00	1,2690	1,15236
Diferencia entre la temperatura central y periférica	243	11,83	,01	11,84	3,9502	2,52948
N válido (según lista)	222					

Tabla R.10 Estadísticos descriptivos de los indicadores de gravedad respiratorios, de tratamiento ventilatorio y otros utilizados en el estudio.

Parámetro	pHgapR r/r ² (P/N)	CO ₂ gapR r/r ² (P/N)	pHi r/r ² (P/N)	pHis r/r ² (P/N)	CO ₂ gapP r/r ² (P/N)
PaO ₂ /FiO ₂	-,522/,272 (<,001/250)	-,534/,285 (<,001/250)	,062 (N.S./ 263)	,051 (N.S./263)	,039 (N.S./263)
IO	,681/,464 (<,001/249)	,645/,416 (<,001/249)	-,136/,018 (<,028/262)	,101 (N.S./262)	-0.097 (N.S./262)
IV	,55/,302 (<,001/247)	,513/,263 (<,001/247)	-,412/,169 (<0,001/247)	,184/,034 (<,004/247)	-0,184/,034 (<,04/247)
PMVA (cmH ₂ O)	,578/,334 (<,001/250)	,57/,324 (<,001/250)	,018 (N.S./263)	,057 (N.S./263)	-0.048 (N.S./263)
PIP (cmH ₂ O)	,534/,285 (<,001/248)	,511/,261 (<,001/248)	-,268/,072 (<,01/248)	,171/,029 (<,007/248)	-0,166/,028 (<,009/248)
PEEP (cmH ₂ O)	,625/,391 (<,001/248)	,615/,378 (<,001/248)	-,085 (N.S./248)	,113 (N.S./248)	-0,108 (N.S./248)
ΔPresión (cmH ₂ O)	,365/,133 (<,001/248)	,344/,118 (<,001/248)	-,265/,070 (<,001/248)	,148/,022 (<,02/248)	,144/,021 (<,023/248)
Lactato (mmol/L)	,18/,032 (<,001/251)	,164/,026 (<,001/251)	,059 (N.S. /264)	,033 (N.S./264)	-0,037 (N.S./264)
ΔTemp:	-,191/,036 (<,001/228)	-,186/,034 (<,001/228)	,086 (N.S./ 242)	-,094 (N.S./242)	,107 (N.S./242)

Tabla R.11. Correlación de los parámetros que valoran gradientes sistémico-respiratorios y sistémico-regionales de pH y CO₂ con los índices de gravedad y de tratamiento ventilatorio y otros. Se aporta: correlación lineal de Pearson (r), tamaño del efecto (r²), significación estadística (P) y tamaño de la muestra (N). En azul las correlaciones estadísticamente significativas.

2. MEDICIÓN CONTINUA DE LOS PARÁMETROS QUE VALORAN EL GRADIENTE SISTÉMICO-RESPIRATORIO DE CO₂

En la tabla R.12. se muestran los valores estadísticos descriptivos de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂ en continuo (pHgapRTc y CO₂gapRTc). Para ello, se sustituyó en sus ecuaciones de cálculo la PaCO₂ por la PtcCO₂.

Valores estadísticos descriptivos						
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
pHgap transcutáneo-respiratorio	242	,44	-,03	,41	,1013	,06985
CO ₂ gap transcutáneo-respiratorio	242	68,50	-7,50	61,00	19,8196	11,71797
N válido (según lista)	242					

Tabla R.12. Estadísticos descriptivos de los parámetros que valoran el gradiente sistémico-respiratorio de CO₂ en continuo, mediante la sustitución de la PaCO₂ por la PtcCO₂ (pHgapRTc y CO₂gapRTc).

2.1. Comparación con los parámetros de referencia

2.1.1. Comparación pHgap sistémico-respiratorio (pHgapR) con el pHgap transcutáneo-respiratorio (pHgapRTc)

La correlación lineal de Pearson es: 0,937 (N=242; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,877. Esto significa que el pHgapRTc explica un 87,7 % de la variación del pHgapR.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 937(a)	,877	,877	,02382

(a) Variables predictoras: (Constante), pHgapRTc

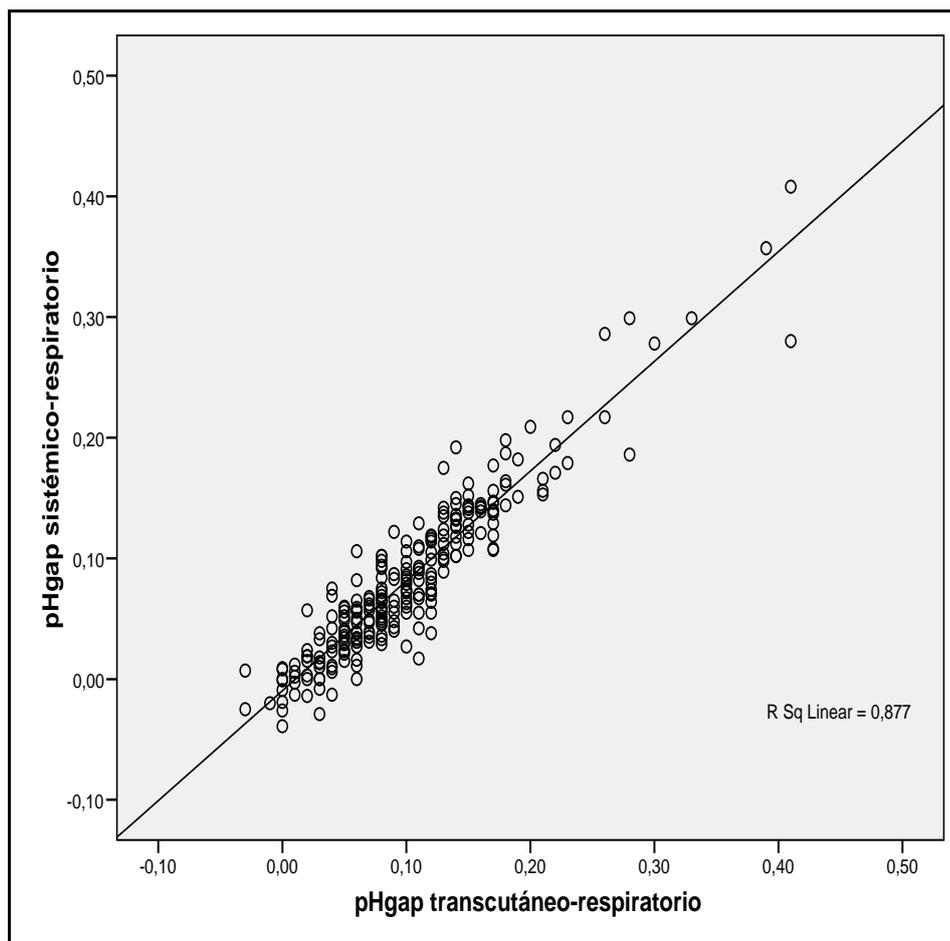


Figura R.21. Correlación pHgapR con pHgapRTc

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{pHgapR} = -0,010 + 0,91 * \text{pHgapRTc (en puntuaciones directas)}.$$

Despejando, pueden obtenerse valores de pH_iTc para cualquier valor de pH_i, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{pHgapRTc} = (\text{pHgapR} + 0,010) / 0,91$$

A un valor de pHgapR = 0,08, le corresponde un valor de pHgapRTc de **0,099**.

2.1.2. Comparación CO₂gap sistémico-respiratorio (CO₂gapR) con el CO₂gap transcutáneo-respiratorio (CO₂gapRTc)

La correlación lineal de Pearson es: 0,931 (N=242; p<0,001), tamaño del efecto (r^2)= ,868. Esto significa que el CO₂gapRTc explica un 86,6 % de la variación del CO₂gapR.

Resumen del modelo:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	, 931(a)	,868	,867	4,37703

(a) Variables predictoras: (Constante), CO₂gapRTc

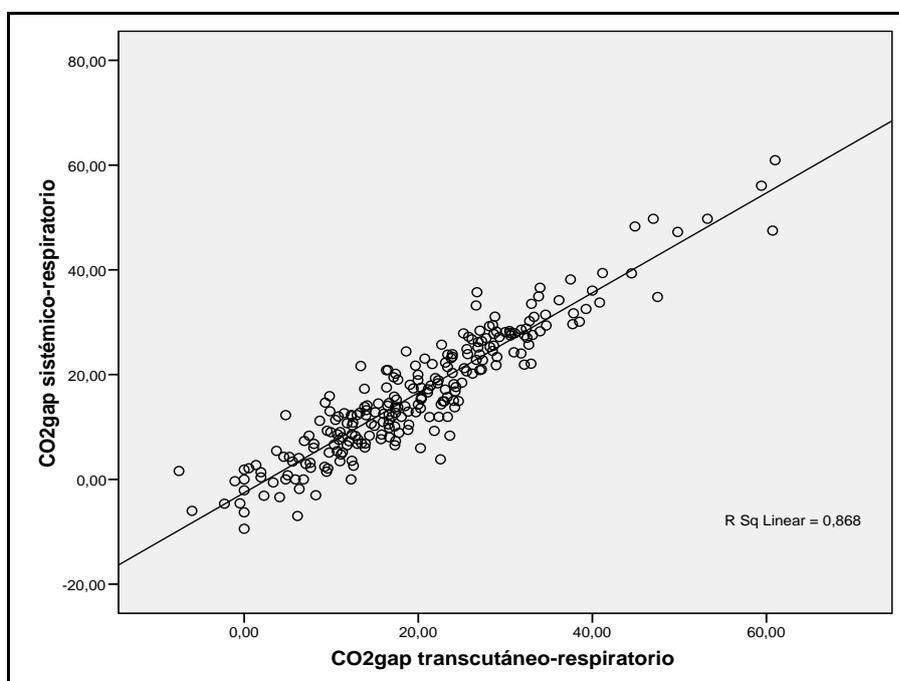


Figura R.22. Correlación CO₂gapRTc con CO₂gapR

La ecuación de regresión correspondiente es:

$$\text{CO}_2\text{gapR} = -2,543 + 0,954 * \text{CO}_2\text{gapRTc (en puntuaciones directas).}$$

Despejando, pueden obtenerse valores de CO₂gapRTc para cualquier valor de CO₂gapR, mediante la siguiente ecuación:

$$\text{CO}_2\text{gapRTc} = (\text{CO}_2\text{gapR} + 2,543) / 0,954$$

A un valor de CO₂gapR = **16,2** le corresponde uno de CO₂gapRTc = **19,6**.

2.2. Comparación con indicadores de gravedad

En la Tabla R.13 se muestran las correlaciones encontradas entre los indicadores de gravedad respiratorios, de tratamiento ventilatorio y otros, con el espacio muerto fisiológico y los parámetros que valoran gradientes sistémico-respiratorios y sistémico-regionales de pH y CO₂, que fueron medidos simultáneamente.

Parámetro	pHgapR r/r ² (P/N)	pHgapRTc r/r ² (P/N)	CO ₂ gapR r/r ² (P/N)	CO ₂ gapRTc r/r ² (P/N)	Vt/Vd r/r ² (P/N)
PaO ₂ /FiO ₂	-,522/,272 (<,001/250)	-,545/,297 (<,001/237)	-,534/,285 (<,001/250)	-,561/,315 (<,001/237)	-,545/,297 (<,001/237)
IO	,681/,464 (<,001/249)	,693/,480 (<,001/237)	,645/,416 (<,001/249)	,657/,432 (<,001/237)	,693/,480 (<,001/237)
IV	,55/,302 (<,001/247)	,518/,268 (<,001/235)	,513/,263 (<,001/247)	,494/,244 (<,001/235)	,518/,268 (<,001/235)
PMVA (cmH ₂ O)	,578/,334 (<,001/250)	,587/,345 (<,001/238)	,57/,324 (<,001/250)	,577/,333 (<,001/238)	,587/,345 (<,001/238)
PIP (cmH ₂ O)	,534/,285 (<,001/248)	,205/,042 (<,001/236)	,511/,261 (<,001/248)	,485/,261 (<,001/236)	,505/,255 (<,001/236)
PEEP (cmH ₂ O)	,625/,391 (<,001/248)	,628/,394 (<,001/236)	,615/,378 (<,001/248)	,612/,375 (<,001/236)	,638/,407 (<,001/236)
ΔPresión (cmH ₂ O)	,365/,133 (<,001/248)	,331/,11 (<,001/236)	,344/,118 (<,001/248)	,314/,099 (<,001/236)	,331/,11 (<,001/236)
Lactato (mmol/L)	,18/,032 (<,001/251)	,154/,024 (<,018/238)	,164/,026 (<,001/251)	,141/,02 (<,029/238)	,154/,024 (,018/238)
ΔTemp:	-,191/,036 (<,001/228)	-,17/,029 (<,012/217)	-,186/,034 (<,001/228)	-,172/,03 (<,011/217)	-,17/,029 (<,012/217)

Tabla R.13. Correlación parámetros de monitorización sistémico-respiratorios (medición intermitente y continua) y Vd/Vt con índices de gravedad, de tratamiento ventilatorio y otros. Se aporta: correlación lineal de Pearson (r), tamaño del efecto (r²), significación estadística (P) y tamaño de la muestra (N). En azul las correlaciones estadísticamente significativas.

DISCUSSION

I. INTRODUCCIÓN

Como vimos detalladamente en el Apartado Introducción, la valoración de la oxigenación regional, mediante tonometría utilizando como parámetro principal el pHi ha demostrado su utilidad en el paciente crítico como indicador pronóstico (34,111,132,134,136–138). Pero, existía controversia acerca de su utilidad para guiar el tratamiento en el paciente crítico adulto y pediátrico. Problemas metodológicos y técnicos condicionaron el abandono de la técnica en los últimos años. Sin embargo, muy recientemente ha sido publicado un meta-análisis (152) que selecciona y analiza los 6 ensayos clínicos aleatorizados más importantes, (111,112,137,147,148,182), concluyendo que: *"en pacientes de cuidados intensivos, la terapia guiada por tonometría gástrica puede reducir la mortalidad total"*.

Pese a ello, estos y otros autores (152,183), reconocen que existen problemas metodológicos y confusión acerca del significado exacto de su fisiología. Así, actualmente no se sabe que parámetro de monitorización de los descritos debe utilizarse, ya que el más utilizado en los estudios (el pHi) ha sido criticado por varios autores. De este modo, los autores del referido meta-análisis reconocen textualmente que "el significado exacto de la fisiología de pHi y PCO₂gap necesita más investigaciones para aclararse".

Este es nuestro punto de partida. Nos proponemos dar luz a estas preguntas. Así mismo, creemos que además de los problemas metodológicos que hemos comentado, existen importantes limitaciones tecnológicas que deben superarse para que la técnica tonométrica demuestre todo su potencial. Así, en el último periodo de comercialización, continuaba siendo invasiva, laboriosa e intermitente, lo que obstaculizaba su aplicación. También nos propusimos aportar mejoras desde el punto de vista tecnológico, que describiremos en esta discusión.

II ¿QUÉ PARÁMETRO/S SON LOS IDÓNEOS PARA MONITORIZAR LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA?

1. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUE VALORAN LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA

Como vimos en la Introducción, en el último periodo en que la técnica tonométrica estuvo disponible para uso clínico, algunos autores propusieron la sustitución del pHi como indicador de hipoperfusión tisular por otro parámetro relacionado: el gradiente de CO₂. Ambos cálculos tienen el inconveniente de requerir extracciones intermitentes de sangre para la obtención del bicarbonato o la PaCO₂, respectivamente. Luego con ambos parámetros la técnica es intrusiva, laboriosa e intermitente.

Los argumentos de los autores, que defienden el uso del gradiente de CO₂ se resumen en:

1. El cálculo clásico o habitual del pHi (tabla M.1), utiliza una medición directa (la PgCO₂) y un parámetro sistémico calculado previamente: el bicarbonato [HCO₃⁻]. Así mismo, utiliza constantes que pueden variar en función de la temperatura, lo que puede artefactar el resultado.
2. También ponen en duda la asunción de que el bicarbonato arterial sea igual que el que hay en una mucosa hipoperfundida. Esta asunción es fundamental para el cálculo del pHi mediante la modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch y es uno de los principales inconvenientes aducidos por los detractores del pHi.
3. Las situaciones de alcalosis o acidosis sistémica pueden alterar la interpretación del valor del pHi. Por ejemplo, un paciente con acidosis respiratoria (p.ej. hipoventilación) o acidosis metabólica significativa (p.ej. cetoacidosis diabética), el descenso del pHi será secundario al descenso del pHa. Este descenso del pHi no tendrá las implicaciones pronósticas. A la inversa, en una situación de alcalosis metabólica el valor del pHi puede subestimar la gravedad de la hipoperfusión tisular.

Por otro lado, han sido comentados otros parámetros en la literatura como: la diferencia de pH y el pH intramucoso estándar (tabla M.1). Estos

parámetros no se han utilizado en estudios clínicos ni se conoce que utilidad tienen. Además, son el mismo cálculo al diferir sólo en la constante 7,40 que representa el pH normal del organismo. Por este motivo, sólo utilizaremos para los análisis el pHis, que ofrece valores en escala de pH, fácilmente interpretables por el clínico. Este cálculo, utilizan una variable medida en muestra sanguínea (el pHa) y otra calculada: el propio pHi, teniendo por tanto los mismos inconvenientes que hemos comentado para el pHi.

Nosotros añadimos un nuevo parámetro no descrito previamente: el Gradiente de CO₂ sistémico-regional en porcentaje, que al igual que el CO₂gap, solo utiliza valores medidos, y no calculados previamente.

Para intentar aclarar cuál es la utilidad de estos 4 parámetros, realizamos un estudio de correlación (tabla R.3). Como puede verse la correlación entre todos ellos es significativa. Sin embargo, podemos diferenciar dos grupos de parámetros en función del valor de la correlación: 1) El pHi guarda una correlación baja con el resto ($r < 0,45$). 2) El resto de parámetros guarda una correlación alta entre ellos ($r > 0,88$). ¿Qué explicación tiene este resultado?. Lo veremos en el Apartado I.3.

2. SUSTITUCIÓN DE LAS ECUACIONES CLÁSICAS POR SIMPLIFICADAS

Como acabamos de comentar las ecuaciones clásicas del pHi y pHis (ó pHgap), dependen de cálculos previos (el bicarbonato para el cálculo del pHi y el propio pHi para el cálculo del pHgap y el pHis), siendo uno de los argumentos de los detractores de su uso. La pregunta que nos planteamos fue: "¿Podrían calcularse estos parámetros de un modo más sencillo, utilizando ecuaciones simplificadas que no dependieran de cálculos realizados previamente?"

Para responder esta pregunta, vamos a realizar sustituciones y simplificaciones matemáticas en estas ecuaciones. Debe señalarse que, estas sustituciones matemáticas están basadas en las dos asunciones que permiten el cálculo tonométrico (93):

1. "La PCO_2 del fluido de una víscera hueca se aproxima a la PCO_2 tisular".
2. "La $[HCO_3^-]$ de la mucosa está en equilibrio con la del lecho capilar y ésta con la de la sangre arterial"

En la tabla M.2 se explica cómo se realizaron estas sustituciones y simplificaciones, pero aquí, a modo de ejemplo, vamos a mostrar "paso a paso" como se realizaron para el pHi . Como ya vimos en la introducción, la modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch para calcular el pHi , se expresa del modo siguiente:

$$pHi = 6,1 + \log ([HCO_3^-] / PrCO_2 * 0,03)$$

Donde "6.1" es la constante que expresa el pK del sistema HCO_3^- / CO_2 en plasma a $37^\circ C$; " $[HCO_3^-]$ " es la concentración de bicarbonato (Mm/L), " $PrCO_2$ " es la presión de anhídrido carbónico en la víscera hueca elegida y "0.03" es la constante de solubilidad del CO_2 en plasma a $37^\circ C$.

No obstante, los analizadores de pH y gases sanguíneos comerciales, no miden el bicarbonato y el CO_2 para calcular el pH , si no que miden el pH y el CO_2 y calculan el bicarbonato, despejándolo de la anterior ecuación:

$$[HCO_3^-] = 0.03 * PaCO_2 * 10^{(pHa-6.1)}$$

Si en la ecuación de cálculo del pHi sustituimos el bicarbonato por su ecuación y realizamos simplificaciones sucesivas obtenemos:

- $pHi = 6,1 + \log (0,03 * PaCO_2 * 10^{(pHa-6.1)} / P_{regional}CO_2 * 0,03)$
- $pHi = 6,1 + \log (PaCO_2 * 10^{(pHa-6.1)} / P_{regional}CO_2)$
- $pHi = 6,1 + (pHa - 6,1) + \log (PaCO_2 / P_{regional}CO_2)$
- $pHi = pHa + \log (PaCO_2 / P_{regional}CO_2)$

Dado que el logaritmo de un quebrado es igual a la resta de sus logaritmos, esta ecuación también puede expresarse:

- $pHi = pHa + (\log PaCO_2 - \log P_{regional}CO_2)$

Dado que el valor regional de CO_2 es igual o mayor, también podemos expresarlo de los dos siguientes modos:

- $pHi = pHa - (\log P_{regional}CO_2 - \log PaCO_2)$

- $pHi = pHa - \log (P_{\text{regional}}CO_2 / P_aCO_2)$

Del mismo modo el pHis quedaría expresado:

- **$pHis = 7,4 - (\log P_{\text{regional}}CO_2 - \log P_aCO_2)$**
- $pHis = 7,4 - \log (P_{\text{regional}}CO_2 / P_aCO_2)$

Como vemos, las ecuaciones simplificadas de pHi y pHis obtenidas, sólo utilizan valores medidos directamente. Además, eliminan constantes que puedan artefactar el cálculo. No obstante, desconocíamos si estas simplificaciones podrían condicionar que dejaran de tener utilidad clínica. Por este motivo, comparamos ambos modos de cálculo. Los resultados obtenidos (pHi clásico vs simplificado $r = 0,983$, pHis clásico vs simplificado $r = 0,919$) nos permiten afirmar que *"las ecuaciones simplificadas pueden sustituir a las clásicas, conservando la utilidad que estas últimas puedan tener"*.

Este nuevo modo de cálculo, elimina la primera crítica realizada al uso del pHi (Apartado I.1)

Nota: Debido a que nuestras mediciones regionales se realizan en estómago de forma automatizada mediante el módulo M-Tono de General Electric, denominamos P_gCO_2 a la $P_{\text{regional}}CO_2$. Así vemos que el cálculo del pHi puede matemáticamente realizarse utilizando sólo valores medidos

El análisis de la ecuación simplificada del pHis que hemos resaltado más arriba, nos permite ver que, eliminando la constante 7.4, este cálculo es en valor logarítmico el mismo que el CO_2 gap. Dado que para obtener esta ecuación simplificada es necesario asumir la igualdad de bicarbonatos sistémico-regional, y que esta ecuación es la versión logarítmica del CO_2 gap, podemos afirmar que: *"el cálculo del CO_2 gap está fundamentado en la igualdad de bicarbonatos sistémico-regional"*. Esta afirmación, elimina la segunda crítica realizada al uso del pHi (Apartado I.1).

El análisis conjunto de los resultados de las correlaciones de los 4 parámetros de la Tabla R.2 y las ecuaciones simplificadas (Tabla M.2), nos permitió clasificar estos parámetros en dos grupos:

- *Parámetros que cuantifican el pH intramucoso: sólo el **pHi** sirve para saber que pH tiene el territorio regional que exploramos. En efecto, al igual que los otros parámetros, valora diferencias sistémico*

regionales utilizando los valores de CO_2 respectivos: la resta de sus logaritmos (ver su ecuación de cálculo resaltada más arriba). Pero proporciona una medición del pH de la mucosa al restar al pH arterial (pHa) esta diferencia. Es lógico que exista correlación significativa entre este parámetro y el resto, pero al medir aspectos diferentes, también lo es que su correlación con el resto de parámetros sea baja.

- *Parámetros que valoran diferencias sistémico-regionales:* al no tener la referencia del pHa, sólo valoran diferencias sistémico-regionales utilizando los valores de CO_2 : 1) En escala logarítmica (pHis y pHgap). 2) De modo lineal (CO_2gap) o, 3) En porcentaje (CO_2gapP , aportado por nosotros).

Por tanto, y en contra de otros autores (87,109,110,123,184), no creemos que el CO_2gap u otro de estos parámetros que miden diferencias sistémico-regionales, deba sustituir al pHi. Más bien tendrán una **utilidad complementaria**, sobre todo en situaciones de alcalosis o acidosis sistémica que pueden alterar la interpretación del valor del pHi, como vimos en la tercera crítica realizada al uso del pHi (Apartado I.1).

3. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS QUE MIDEN DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES

¿Pero cuál o cuáles de estos parámetros deben utilizarse de forma complementaria con el pHi?, ¿tienen la misma utilidad? En la Tabla R.3 vimos que su coeficiente de correlación utilizando la ecuación clásica del pHis era muy alto ($r > 0,88$). Al repetir esta correlación con la fórmula simplificada del pHis, su correlación aumentó ($r > -0,94$), siendo casi perfecta con el CO_2gapP ($r > -0,99$) (Apartado II.3.3 y II.3.4).

A continuación, utilizamos las ecuaciones de regresión para calcular que valores de CO_2gap y CO_2gapP corresponderían a: 1) Un valor normal de pHis (7,40). 2) Al valor de corte obtenido en el apartado II.2.2 para un valor de pHi de 7,31 (7,321). 3) para un valor claramente patológico de pHis (7,10). Para ver si el valor de la PaCO_2 podía influenciar estos cálculos, los repetimos para las muestras con $\text{PaCO}_2 >$ de 50 mmHg. Los resultados se muestran en la Tabla D.1.

	pHis	CO ₂ gap (mmHg)	CO ₂ gapP (%)
Serie completa (N = 269)	7,40	-1	1,2
Serie PaCO ₂ > 50 mmHg (N = 145)	7,40	-0,67	0,4
Diferencia entre series	0	0,33	0,8
Serie completa (N = 269)	7,321	10,3	17
Serie PaCO ₂ > 50 mmHg (N = 145)	7,321	12,5	16,2
Diferencia entre series	0	2,2	0,8
Serie completa (N = 269)	7,10	41,9	61,2
Serie PaCO ₂ > 50 mmHg (N = 145)	7,10	49,3	60,4
Diferencia entre series	0	7,4	0,8

Tabla D.1. Valores obtenidos para CO₂gap y CO₂gapP para diferentes niveles de pHis utilizando las ecuaciones de regresión. Obsérvese como para un mismo valor de pHis se obtienen valores de CO₂gap diferentes según los niveles de PaCO₂ de la muestra. Esto no ocurre con el CO₂gapP.

De acuerdo con nuestros resultados, "el CO₂gap" tiene un grave inconveniente: la interpretación de sus valores depende del nivel de la PCO₂ arterial. Así, no será posible establecer un rango de normalidad para este parámetro, ya que este rango variará con los cambios de la PaCO₂. Otra forma de expresar estos hechos se muestra en la Tabla D.2.

PgCO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	CO ₂ gap (mmHg)	CO ₂ gapP (%)	pHis
30	20	10	33,3	7.22
40	30	10	25,0	7.28
50	40	10	20,0	7.30
60	50	10	16,7	7.32
70	60	10	14,3	7.33
80	70	10	12,5	7.34
90	80	10	11,1	7.35
100	90	10	10,0	7.36

Tabla D.2. Variación del CO₂gapP y pHis a distintos niveles de PaCO₂ con CO₂gap constante de 10 mmHg. Como vemos, un CO₂gap de 10 mmHg, es patológico cuando el nivel de CO₂ arterial es normal o bajo, pero no cuando está elevado. Es decir la interpretación de sus valores depende del nivel de la PCO₂ arterial. Esto no ocurre con el pHis y el CO₂gapP que si que modifican sus valores con las variaciones de la PaCO₂.

Estos hechos explican que el punto de corte de normalidad del CO₂gap sea tan variable de unos autores a otros. Así, este valor ha oscilado entre 8 mmHg (175) y 18-20 mmHg (185,186). Tampoco es posible comparar series de pacientes, ya que el significado de un determinado valor de CO₂gap va a variar en función del nivel de PaCO₂ que tuviera cada paciente y un mismo paciente en muestras repetidas. Por este motivo, creemos, en contra de la opinión de otros autores (87,123), que: "el CO₂gap pierde precisión para valorar la perfusión tisular esplácnica frente al pH_i y al CO₂gapP, ya que a diferencia de estos no tiene en cuenta los cambios de la PaCO₂".

Los hallazgos de Miller et al apoyan esta pérdida de precisión (110). Este estudio utilizó la tonometría con suero salino para la medición de la PgCO₂ en una serie de 114 pacientes politraumatizados. Realizaron el cálculo del pH_i y el CO₂Gap, obteniendo que el pH_i fue significativamente mayor en los pacientes con evolución favorable frente a los que tuvieron mala evolución. Con el CO₂Gap, en cambio, no se alcanzaron diferencias significativas (Tabla D.3).

TABLE 4. Visceral perfusion: mean values at 24 hours after ICU admission

Variable	SURV	NONSURV	NON-MOF	MOF
pHi	7.31 ± 0.15	7.18 ± 0.24 ^a	7.30 ± 0.16	7.16 ± 0.25 ^b
GAP	7 ± 21	20 ± 38	9 ± 23	21 ± 41

^a Significant at $p < 0.05$ vs. SURV group.
^b Significant at $p < 0.05$ vs. NON-MOF group.

Tabla D.3. Hallazgos de Miller et al (xx). Obsérvese como se alcanzan diferencias significativas para el "pHi" entre superviviente (SURV) y no supervivientes (NONSURV) (a), y entre pacientes con fallo multiorgánico (MOF) y sin él (NON-MOF) (b). Mientras que no se alcanzan para el CO₂gap, lo que en nuestra opinión expresa su pérdida de precisión.

En nuestra opinión, y en contra de la opinión de otros autores (87,123), el uso del CO₂gap para valorar la perfusión tisular esplácnica debe abandonarse y sustituirse por el uso del pH_i, el pH_{gap} o por el CO₂gapP,

descrito por nosotros, de acuerdo con las especificaciones de la patente (187).

En nuestra opinión, el uso preferente del CO_2gap para valorar la perfusión tisular esplácnica en la década pasada, ha sido el principal error que ha conducido a la técnica tonométrica a una vía muerta, determinando el cese de la comercialización del módulo M-Tono de GE y sus sondas de muestreo.

III. ¿PUEDE REALIZARSE UNA MEDICIÓN EN CONTINUO DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO_2 ?

Junto al error de utilizar al CO_2gap como parámetro preferente para valorar las alteraciones de la perfusión tisular esplácnica, existe otro importante obstáculo para que la tonometría pueda consolidarse como una técnica de monitorización habitual en el paciente crítico. Este obstáculo viene determinado por sus limitaciones técnicas. Como hemos visto, el cálculo clásico del pHi o del CO_2gap requieren la obtención de extracciones intermitentes de sangre arterial para la obtención del bicarbonato o la PaCO_2 , respectivamente. Estas mediciones en sangre, junto con la medición de la PgCO_2 , que como hemos visto puede realizarse de distintas formas (con suero salino, aire o medición in situ), permiten el cálculo de estos parámetros. Luego con ambos parámetros la técnica es intrusiva, laboriosa e intermitente. Utilizando la tonometría con suero salino, además, era poco reproducible y requería experiencia de uso.

Los resultados de la primera parte de esta Memoria, nos han permitido abandonar definitivamente el uso del cálculo clásico del pHi y del CO_2gap , para sustituirlos por la valoración conjunta del pHi simplificado (que sólo usa valores medidos) y alguno de los otros parámetros que valoran diferencias sistémico-regionales (que son más precisos). Por su sencillez, preferimos el descrito por nosotros: el CO_2gapP (187), que proporciona valores en porcentaje. De este modo, hemos ganado precisión, pero la técnica continua siendo *intrusiva* e *intermitente*, ya que requiere una extracción de sangre arterial. Además, aunque el Sistema Tonocap® y su evolución: el módulo M-Tono de General Electric, permitió obtener mediciones automatizadas de la PgCO_2 , eliminando los problemas de

precisión y falta de reproducibilidad de la tonometría con suero salino, el procedimiento continuaba siendo *laborioso*.

Como vimos en la introducción (Apartado V.3), en un intento de mejorar las cosas, General Electric usó el EtCO₂ en sustitución de la PaCO₂, para poder medir en continuo las diferencias sistémico (EtCO₂) -regionales (PgCO₂) de CO₂, con un nuevo parámetro: el P(g-Et)CO₂, a similitud del CO₂gap (Figura M.1). Sin embargo, existe poca información sobre el uso de este gradiente (136,188). En este apartado de nuestro estudio, nos propusimos responder a dos preguntas:

1. ¿La sustitución de la PaCO₂ por el EtCO₂ en los *parámetros de referencia* tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico?

En el apartado III.1 de los resultados quedó claro que esta sustitución no puede llevarse a cabo. Así, la correlación del P(g-Et)CO₂ (descrito por GE) con el CO₂gap (su equivalente que utiliza la PaCO₂) fue muy baja (r=0,49). Lo mismo sucedió con los otros dos parámetros que podrían ser medidos en continuo con la sustitución de la PaCO₂ por el EtCO₂ (CO₂gapP y pHis), cuyo valor "r" fue menor de 0,34. En la tabla D.4 utilizamos las ecuaciones de regresión de estas comparaciones para ver las equivalencias entre las *ecuaciones de referencia* (usan la PaCO₂) y sus adaptaciones que usan el EtCO₂. Como puede verse, las diferencias no son asumibles y, por tanto, esta sustitución no tiene utilidad para valorar la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico.

	Con PaCO ₂ (mmHg)	Con EtCO ₂ (mmHg)	Diferencia
CO ₂ gap	10,6	23,6	13
CO ₂ gapP	13,7	28,6	14,9
pHis	7,32	7,19	0,13
pHi	7,31	7,22	0,08

Tabla D.4. Comparación de los valores de referencia para un pHi de 7,31, con sus adaptaciones que utilizan el EtCO₂. Como puede observarse, las diferencias no son asumibles.

2. En caso negativo, ¿puede plantearse alguna alternativa para valorar en continuo la perfusión tisular esplácnica?

En el apartado III.2.2 de los resultados vimos como esta sustitución puede llevarse a cabo utilizando la PtcCO₂ en sustitución de la PaCO₂ en las **ecuaciones de referencia**. Así, las correlaciones obtenidas entre ambas formas de cálculo fueron altas en todos los casos ($r > 0,83$). En la tabla D.5 utilizamos las ecuaciones de regresión para ver las equivalencias entre las **ecuaciones de referencia** (usan la PaCO₂) y sus adaptaciones que usan la PtcCO₂. Como puede verse, las diferencias son asumibles y, por tanto, esta sustitución tiene utilidad para valorar la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico. Especialmente porque su precisión puede aumentarse realizando calibraciones "in vivo" con los controles gasométricos, ya que en este estudio sólo se realizaron calibraciones "in vitro" con el gas calibración del sensor.

	Con PaCO ₂ (mmHg)	Con PtcCO ₂ (mmHg)	Diferencia
CO ₂ gap	10,6	8,4	2,2
CO ₂ gapP	13,7	10	3,7
pHis	7,32	7,34	0,02
pHi	7,31	7,326	0,016

Tabla D.5. Comparación de los valores de referencia para un pHi de 7,31, con sus adaptaciones que utilizan la PtcCO₂. Como puede observarse, las diferencias son asumibles.

IV. ¿PODRÍA TENER INTERÉS VALORAR LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO₂?

Como hemos comentado, la medición del CO₂ en sangre arterial es invasiva, laboriosa e intermitente. Representa la concentración de CO₂ global del organismo, por lo que tiene interés para programar la ventilación mecánica del paciente. Además, es la variable de referencia sistémica para las comparaciones sistémico-regionales de CO₂. Por tanto, tiene interés disponer de valoraciones no invasivas y continuas de este parámetro. Como vimos en el Apartado IV.B.2.1 del Material y métodos, actualmente, hay tres modos disponibles en clínica para estimarla de forma continua y automatizada:

- **La concentración de CO₂ al final de la espiración** (EtCO₂). es una medición no invasiva cuya principal utilidad es estimar la PaCO₂ en continuo para programar y regular la ventilación mecánica en el paciente que la precisa (UCI, quirófano, transporte sanitario, etc.). Por este motivo, General Electric propuso su uso para estimar la perfusión esplácnica. Pero, como acabamos de ver, no tiene utilidad en el paciente crítico.
- **La presión intraluminal gástrica de CO₂** (PgCO₂): es una técnica poco invasiva (requiere la colocación de una sonda nasogástrica que, en cualquier caso, es necesaria en el paciente crítico). El equipo que estuvo comercializado proporcionaba información automatizada y casi continua (cada 10 min).

Como vimos en la introducción, tuvo la utilidad inicial de estimar la PaCO₂ para programar y regular la ventilación mecánica del paciente, en las epidemias de polio de los años 50. Así, en 1959 Boda y Muranyi (90) concluyen que: 1) La PaCO₂ puede ser estimada con razonable exactitud con el método gastrotonométrico. 2) En pacientes en situación de shock grave la PCO₂ del tonómetro puede ser engañosamente elevada. En 1982 Fiddian-Green et al (93) observa que estas engañosas elevaciones de la PCO₂ del estómago, se corresponderían con caídas del pHi a consecuencia de la hipoperfusión regional tisular. Se inició aquí el interés en valorar estas alteraciones de la perfusión tisular en el paciente crítico

mediante el método tonométrico, que hemos abordado extensamente en esta Memoria.

En el Apartado III.2.1 de los Resultados, realizamos un estudio de correlación entre estos 3 parámetros, siendo la PaCO₂ la variable a predecir y la PgCO₂ y el EtCO₂ las variables predictoras. Nos resultó muy llamativo que la correlación en nuestro grupo de pacientes críticos fue superior con la PgCO₂ (r=0,89) que con el EtCO₂ (0,761). Es decir, en nuestro grupo de pacientes críticos, con frecuente afectación respiratoria grave (Tabla R.1), la capacidad de predecir el valor de la PaCO₂ por el EtCO₂ fue menor que por la PgCO₂. Así, utilizando las ecuaciones de regresión, a una PaCO₂ de 40 mmHg le correspondió un EtCO₂ de 31 mmHg y una PgCO₂ de 45,2 mmHg. Ante estos resultados, y siguiendo las especificaciones de la patente (187) nos planteamos si podría tener interés valorar estas diferencias sistémico-respiratorias de CO₂, a similitud del planteamiento de Fiddian-Green et al para el territorio esplácnico que acabamos de comentar.

Para comprobar esta situación definimos dos nuevas variables en el Apartado IV.C.1 de Material y Métodos (pHgapR y CO₂gapR) y las comparamos con:

- El espacio muerto fisiológico (Vd/Vt), calculado con la ecuación simplificada de Frankenfield. Obtuvimos una correlación superior a 0,9.
- Importantes indicadores de enfermedad grave respiratoria y hemodinámica. Obtuvimos también una correlación significativa para todos ellos (Tabla R.10).

Para saber si la información que proporcionan estos nuevos parámetros respiratorios podía ser ofrecida por los parámetros de referencia sistémico-regionales, buscamos la correlación entre estos y los indicadores enfermedad grave anteriores y las correlaciones o no existieron o fueron muy bajas. Es decir, estos nuevos parámetros respiratorios son capaces de aportar, de forma **invasiva** e **intermitente** (muestra arterial), pero **sencilla**, información nueva relevante.

El paso siguiente y último fue ver si con la sustitución de la PaCO₂ por la PtcCO₂ en estos parámetros, podíamos disponer de estas mediciones de forma *sencilla, no invasiva* y *continua*, conservando su potencial utilidad clínica. Nuestros resultados dejaron patente que es posible y dejan abiertas para un futuro inmediato muy interesantes líneas de investigación clínica.

CONCLUSIONES

I. PARÁMETRO/S IDÓNEOS PARA LA MONITORIZACIÓN DE LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA

1. El cálculo clásico de pHi puede sustituirse por una variante simplificada, que no depende de valores calculados previamente ni de constantes que puedan artefactar su valor.
2. De igual modo, las ecuaciones clásicas del $pHis$ y $pHgap$ pueden ser sustituidas por variantes simplificadas, que no dependen de valores calculados previamente ni de constantes que puedan artefactar su valor.
3. El pHi realiza una medición del pH de la mucosa intestinal. El resto de parámetros realizan una valoración de las diferencias sistémico-regionales de pH o CO_2 , lo que les confiere utilidad en situaciones de alcalosis o acidosis sistémica. Tienen por tanto, un uso complementario al pHi .
4. De los parámetros que valoran las diferencias sistémico-regionales, el CO_2gap tiene menor precisión que el resto, por lo que debe abandonarse su uso.
5. Para valorar estas diferencias sistémico-regionales deben utilizarse el $pHis$, $pHgap$ o CO_2gapP . Por su sencillez, este último parámetro descrito por nosotros, es el más adecuado para uso clínico.

II. MEDICIÓN EN CONTINUO DE LAS DIFERENCIAS SISTÉMICO-REGIONALES DE CO_2

6. La sustitución de la $PaCO_2$ por el $EtCO_2$ propuesta por General Electric en los parámetros de referencia, no tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico.
7. La sustitución de la $PaCO_2$ por la $PtcCO_2$ propuesta por nosotros en los parámetros de referencia, tiene utilidad clínica para la valoración continua de la perfusión tisular esplácnica en el paciente crítico.

III. DIFERENCIAS SISTÉMICO-RESPIRATORIAS DE CO₂

8. La valoración de las diferencias sistémico-respiratorias de pH o porcentaje de CO₂, mediante nuevos parámetros descritos por nosotros (pHgapR y CO₂gapR), tiene una correlación muy alta con el más complejo cálculo del espacio muerto fisiológico.
9. A diferencia de los parámetros de referencia sistémico-regionales, estos nuevos parámetros sistémico-respiratorios, se correlacionaron con importantes indicadores de enfermedad respiratoria y hemodinámica grave.
10. La información que aportan estos nuevos parámetros puede ser obtenida de forma continua y no invasiva, mediante la sustitución de la PaCO₂ por la PtcCO₂ en sus ecuaciones.
11. Por todo ello, consideramos que su valoración puede tener utilidad clínica en el paciente crítico

BIBLIOGRAFÍA

1. Astiz ME, Rackow EC, Falk JL, Kaufman BS, Weil MH. Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med.* enero de 1987;15(1):26-8.
2. Shell WE, DeWood MA, Peter T, Mickle D, Prause JA, Forrester JS, et al. Comparison of clinical signs and hemodynamic state in the early hours of transmural myocardial infarction. *Am Heart J.* septiembre de 1982;104(3):521-8.
3. Tuschmidt J, Sharma OP. Impact of hemodynamic monitoring in a medical intensive care unit. *Crit Care Med.* septiembre de 1987;15(9):840-3.
4. Fiddian-Green RG, Haglund U, Gutierrez G, Shoemaker WC. Goals for the resuscitation of shock. *Crit Care Med.* febrero de 1993;21(2 Suppl):S25-31.
5. Gomez Rubí JA. Enfoque actual de las alteraciones del aporte tisular de oxígeno en el paciente crítico. En: Libro del año en Medicina Intensiva. Ed Saned. Madrid: Ed Saned; 1993. 5-20 p.
6. Gutierrez G. Cellular energy metabolism during hypoxia. *Crit Care Med.* mayo de 1991;19(5):619-26.
7. Mathews CK, Van Holde KE. Metabolismo de los hidratos de carbono I: procesos anaeróbicos en la generación de energía metabólica. En: Bioquímica. Madrid: McGraw-Hill; 1998. 494-530 p.
8. Mathews CK, Van Hole KE. Oxidaciones biológicas, transporte electrónico y fosforilación oxidativa. En: Bioquímica. Madrid: McGraw-Hill; 1998. p. 574-612.
9. Cain SM. Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med.* mayo de 1983;4(2):139-48.
10. Grum CM. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med.* febrero de 1993;21(2 Suppl):S44-9.
11. Fiddian-Green RG. Gastric intramucosal pH, tissue oxygenation and acid-base balance. *Br J Anaesth.* mayo de 1995;74(5):591-606.
12. Fink MP. Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma, and sepsis. *Crit Care Med.* mayo de 1991;19(5):627-41.
13. Guyton AC. Panorámica de la circulación; física médica de la presión, el flujo y resistencia. En: Guyton Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2001. p. 175-83.

14. Leonhardt H. órganos internos. En: Atlas de Anatomía para estudiantes y médicos. Barcelona: Omega; 1997. p. 32-46.
15. Folkow B. Regional adjustments of intestinal blood flow. *Gastroenterology*. febrero de 1967;52(2):423-32.
16. Pinsky MR, Schlichtig R. Regional oxygen delivery in oxygen supply-dependent states. *Intensive Care Med*. 1990;16 Suppl 2:S169-71.
17. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev*. octubre de 1983;63(4):1281-342.
18. Gutierrez G. The relationship of tissue oxygenation to cellular bioenergetics. *Adv Exp Med Biol*. 1988;227:183-205.
19. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis*. junio de 1985;131(6):912-6.
20. Vincent JL. The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med*. 1990;16 Suppl 2:S145-8.
21. Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock. The relationship of oxygen consumption to oxygen delivery. *JAMA*. 1 de abril de 1988;259(13):1989-93.
22. Kaufman BS, Rackow EC, Falk JL. The relationship between oxygen delivery and consumption during fluid resuscitation of hypovolemic and septic shock. *Chest*. marzo de 1984;85(3):336-40.
23. Shibutani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzarri DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med*. agosto de 1983;11(8):640-3.
24. Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, Grant BJ, Rothman ED, Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol*. abril de 1984;56(4):1065-9.
25. Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician and critical care. 6. Oxygen transport: the relation between oxygen delivery and consumption. *Thorax*. noviembre de 1992;47(11):971-8.
26. Russell JA, Phang PT. The oxygen delivery/consumption controversy. Approaches to management of the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. febrero de 1994;149(2 Pt 1):533-7.
27. Astiz ME, Rackow EC, Haydon P, Karras G, Weil MH. Skeletal muscle blood flow and venous capacitance in patients with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Chest*. agosto de 1989;96(2):363-6.

28. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ. Relationship between O₂ delivery and O₂ consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. septiembre de 1983;84(3):267-71.
29. Tuchs Schmidt J, Fried J, Swinney R, Sharma OP. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med*. agosto de 1989;17(8):719-23.
30. Takala J. Splanchnic perfusion in shock. *Intensive Care Med*. julio de 1994;20(6):403-4.
31. Fiddian-Green RG. Should measurements of tissue pH and PO₂ be included in the routine monitoring of intensive care unit patients? *Crit Care Med*. febrero de 1991;19(2):141-3.
32. Casaso Flores J. Shock séptico: Fisiopatología. En: *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos de F. Ruzaicos*. Tercera Edición. Ediciones Norma-Capitel; 2003. p. 371-3.
33. Lister G. Oxygen supply/demand in the critically ill. *Crit Care*. 1991;12:311-50.
34. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, Vincent JL. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. julio de 1995;23(7):1184-93.
35. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med*. febrero de 1987;15(2):153-6.
36. Sheperd AP, Granger DN. Metabolic regulation of the intestinal circulation. En: *Physiology of the splanchnic circulation*. Raven Press. New York; 1984. p. 38.
37. Bulkley GB, Haglund UH, Morris JB. Mesenteric blood flow and the pathophysiology of mesenteric ischemia. En: *Vascular surgical Emergencies* Bergan JJ, Yao ST. Orlando: Grune and Stratton; 1987. p. 25-41.
38. Reilly PM, Bulkley GB. Vasoactive mediators and splanchnic perfusion. *Crit Care Med*. febrero de 1993;21(2 Suppl):S55-68.
39. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, Morris JB, Haglund UH, Meilahn JE. The fundamental hemodynamic mechanism underlying gastric «stress ulceration» in cardiogenic shock. *Ann Surg*. junio de 1987;205(6):597-612.
40. Guyton AC. Principios generales de función gastrointestinal. Motilidad, control nervioso y circulación sanguínea. En: *guyton Tratado de Fisiología Médica*. 10ª ed. Ed. Mc Graw-Hill; 2001. p. 865-75.

41. Taylor KM, Bain WH, Russell M, Brannan JJ, Morton IJ. Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. *Thorax*. octubre de 1979;34(5):594-8.
42. Dantzker DR. The gastrointestinal tract. The canary of the body? *JAMA*. 8 de septiembre de 1993;270(10):1247-8.
43. Russell JA. Gastric tonometry: does it work? *Intensive Care Med*. enero de 1997;23(1):3-6.
44. Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol*. septiembre de 1996;91(9):1697-710.
45. Landow L, Andersen LW. Splanchnic ischaemia and its role in multiple organ failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. octubre de 1994;38(7):626-39.
46. Guyton AC. Flujo sanguíneo muscular y gasto cardíaco durante el ejercicio; circulación coronaria y cardiopatía isquémica. En: Guyton Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Madrid: Ed. Mc Graw-Hill; 2001. p. 909-20.
47. Ricour C. Stress-induced disturbances of the gastro-intestinal tract in children. *Intensive Care Med*. 1989;15 Suppl 1:S32-6.
48. Guyton AC. Digestion y absorción en el tubo digestivo. En: Guyton Tratado de Fisiología Médica. 10ª ed. Madrid: Ed. Mc Graw-Hill; 2001. p. 909-20.
49. Bohlen HG. Intestinal tissue PO₂ and microvascular responses during glucose exposure. *Am J Physiol*. febrero de 1980;238(2):H164-71.
50. Jodal M, Lundgren O. Plasma skimming in the intestinal tract. *Acta Physiol Scand*. septiembre de 1970;80(1):50-60.
51. Fiddian-Green RG. Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med*. febrero de 1993;21(2 Suppl):S103-7.
52. Tuchschildt JA, Mecher CE. Predictors of outcome from critical illness. Shock and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Clin*. enero de 1994;10(1):179-95.
53. Edwards JD, Brown GC, Nightingale P, Slater RM, Faragher EB. Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med*. noviembre de 1989;17(11):1098-103.
54. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue

- oxygenation in critically ill patients. *Lancet Lond Engl.* 25 de enero de 1992;339(8787):195-9.
55. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am.* abril de 1995;75(2):257-77.
 56. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg.* agosto de 1992;216(2):117-34.
 57. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest.* julio de 1993;104(1):225-9.
 58. Marshall JC, Christou NV, Horn R, Meakins JL. The microbiology of multiple organ failure. The proximal gastrointestinal tract as an occult reservoir of pathogens. *Arch Surg Chic Ill 1960.* marzo de 1988;123(3):309-15.
 59. Saadia R, Schein M, MacFarlane C, Boffard KD. Gut barrier function and the surgeon. *Br J Surg.* mayo de 1990;77(5):487-92.
 60. Cohen IL, Lumb PD. Monitoring tissue oxygen perfusion: global or regional? *Intens Crit Care Dig.* 1991;(10):56-9.
 61. Fiddian-Green RG. Tonometry: theory and applications. *Intensive Care World.* junio de 1992;9(2):60-5.
 62. Muñoz-Bonet JI, López-Santamaria M, Ruza-Tarrio F, Paz-Cruz JA, Roque J, Gamez M, et al. Oxygen consumption, lactate metabolism, and gastric intramucosal pH in an experimental liver transplantation model. *Crit Care Med.* noviembre de 1998;26(11):1850-6.
 63. Randolph LC, Takacs M, Davis KA. Resuscitation in the pediatric trauma population: admission base deficit remains an important prognostic indicator. *J Trauma.* noviembre de 2002;53(5):838-42.
 64. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* mayo de 2003;185(5):485-91.
 65. Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis.* julio de 1990;142(1):2-7.
 66. Chernow B. Pulmonary artery flotation catheters. A statement by the American College of Chest Physicians and the American Thoracic Society. *Chest.* febrero de 1997;111(2):261-2.
 67. Tuman KJ, Roizen MF. Outcome assessment and pulmonary artery catheterization: why does the debate continue? *Anesth Analg.* enero de 1997;84(1):1-4.

68. Reinhart K, Bloos F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*. junio de 2005;11(3):259-63.
69. Rivers EP, Ander DS, Powell D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care*. junio de 2001;7(3):204-11.
70. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. enero de 2008;36(1):296-327.
71. Spenceley N, Skippen P, Krahn G, Kissoon N. Continuous central venous saturation monitoring in pediatrics: a case report. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. marzo de 2008;9(2):e13-6.
72. Crowell JW, Smith EE. OXYGEN DEFICIT AND IRREVERSIBLE HEMORRHAGIC SHOCK. *Am J Physiol*. febrero de 1964;206:313-6.
73. Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *Am J Physiol*. septiembre de 1965;209(3):604-10.
74. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation*. junio de 1970;41(6):989-1001.
75. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. *Am J Med*. julio de 1994;97(1):47-54.
76. Siegel LB, Dalton HJ, Hertzog JH, Hopkins RA, Hannan RL, Hauser GJ. Initial postoperative serum lactate levels predict survival in children after open heart surgery. *Intensive Care Med*. diciembre de 1996;22(12):1418-23.
77. Regueira T, Andresen M. [Management of oxygen delivery and consumption during sepsis]. *Rev Médica Chile*. febrero de 2010;138(2):233-42.
78. Soliman HM, Vincent J-L. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg*. junio de 2010;65(3):176-81.
79. Rackow EC, Kaufman BS, Falk JL, Astiz ME, Weil MH. Hemodynamic response to fluid repletion in patients with septic shock: evidence for early depression of cardiac performance. *Circ Shock*. 1987;22(1):11-22.

80. Ruza Tarrío FRDJA. Valoración de la hemodinámica: Clínica, monitorización invasiva y no invasiva. En: Casado Flores JSA, editor Urgencias y tratamiento del niño grave. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2007. p. 74-80.
81. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med.* enero de 1992;20(1):80-93.
82. Almenoff PL, Leavy J, Weil MH, Goldberg NB, Vega D, Rackow EC. Prolongation of the half-life of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med.* septiembre de 1989;17(9):870-3.
83. Kruse JA, Zaidi SA, Carlson RW. Significance of blood lactate levels in critically ill patients with liver disease. *Am J Med.* julio de 1987;83(1):77-82.
84. Calvo Rey C, González Ojeda V. Capítulo 17. Monitorización de la microcirculación. En: Ruza F Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos. 3ª ed. Madrid: Norma-Capitel; 2003. p. 231-7.
85. Hartmann M, Montgomery A, Jönsson K, Haglund U. Tissue oxygenation in hemorrhagic shock measured as transcutaneous oxygen tension, subcutaneous oxygen tension, and gastrointestinal intramucosal pH in pigs. *Crit Care Med.* febrero de 1991;19(2):205-10.
86. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* diciembre de 1988;94(6):1176-86.
87. Schlichtig R, Mehta N, Gayowski TJ. Tissue-arterial PCO₂ difference is a better marker of ischemia than intramural pH (pHi) or arterial pH-pHi difference. *J Crit Care.* junio de 1996;11(2):51-6.
88. Antonsson JB, Boyle CC, Kruithoff KL, Wang HL, Sacristan E, Rothschild HR, et al. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol.* octubre de 1990;259(4 Pt 1):G519-23.
89. Gutierrez G, Brown SD. Gastric tonometry: a new monitoring modality in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* febrero de 1995;10(1):34-44.
90. Boda D, Muranyi L. Gastrotonometry; an aid to the control of ventilation during artificial respiration. *Lancet Lond Engl.* 24 de enero de 1959;1(7065):181-2.
91. Bergofsky EH. DETERMINATION OF TISSUE O₂ TENSIONS BY HOLLOW VISCERAL TONOMETERS: EFFECT OF BREATHING ENRICHED O₂ MIXTURES. *J Clin Invest.* febrero de 1964;43:193-200.

92. Dawson AM, Trenchard D, Guz A. Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. *Nature*. 29 de mayo de 1965;206(987):943-4.
93. Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM. Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res*. julio de 1982;33(1):39-48.
94. Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. septiembre de 2006;7(5):449-54.
95. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. enero de 2008;9(1):62-8.
96. Guery BP, Mangalaboyi J, Menager P, Mordon S, Vallet B, Chopin C. Redox status of cytochrome a₃: a noninvasive indicator of dysoxia in regional hypoxic or ischemic hypoxia. *Crit Care Med*. marzo de 1999;27(3):576-82.
97. Beckert S, Witte MB, Königsrainer A, Coerper S. The impact of the Micro-Lightguide O₂C for the quantification of tissue ischemia in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*. diciembre de 2004;27(12):2863-7.
98. MacLeod DB, Ikeda K, Vacchiano C, Lobbestael A, Wahr JA, Shaw AD. Development and validation of a cerebral oximeter capable of absolute accuracy. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. diciembre de 2012;26(6):1007-14.
99. Shoemaker WC, Appel P, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg*. julio de 1983;146(1):43-50.
100. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D. Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome. *Chest*. marzo de 1993;103(3):886-95.
101. Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, Kuvhenguwa A, et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg Chic Ill 1960*. octubre de 1992;127(10):1175-9; discussion 1179-81.
102. Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest*. julio de 1992;102(1):216-20.

103. Garrett SA, Pearl RG. Improved gastric tonometry for monitoring tissue perfusion: the canary sings louder. *Anesth Analg.* julio de 1996;83(1):1-3.
104. Hinds C, Watson D. Manipulating hemodynamics and oxygen transport in critically ill patients. *N Engl J Med.* 19 de octubre de 1995;333(16):1074-5.
105. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* 8 de diciembre de 1993;270(22):2699-707.
106. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 16 de junio de 1994;330(24):1717-22.
107. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 19 de octubre de 1995;333(16):1025-32.
108. Clark CH, Gutierrez G. Gastric intramucosal pH: a noninvasive method for the indirect measurement of tissue oxygenation. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses.* septiembre de 1992;1(2):53-60.
109. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal luminal PCO₂ tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. *Br J Anaesth.* enero de 2000;84(1):74-86.
110. Miller PR, Kincaid EH, Meredith JW, Chang MC. Threshold values of intramucosal pH and mucosal-arterial CO₂ gap during shock resuscitation. *J Trauma.* noviembre de 1998;45(5):868-72.
111. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet Lond Engl.* 25 de enero de 1992;339(8787):195-9.
112. Ivatury RR, Simon RJ, Islam S, Fueg A, Rohman M, Stahl WM. A prospective randomized study of end points of resuscitation after major trauma: global oxygen transport indices versus organ-specific gastric mucosal pH. *J Am Coll Surg.* agosto de 1996;183(2):145-54.
113. Calvo C, Ruza F, López-Herce J, Dorao P, Arribas N, Alvarado F. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med.* diciembre de 1997;23(12):1268-74.
114. Noone RB, Bolden JE, Mythen MG, Vaslef SN. Comparison of the response of saline tonometry and an automated gas tonometry device

- to a change in CO₂. *Crit Care Med.* noviembre de 2000;28(11):3728-33.
115. Barry B, Mallick A, Hartley G, Bodenham A, Vucevic M. Comparison of air tonometry with gastric tonometry using saline and other equilibrating fluids: an in vivo and in vitro study. *Intensive Care Med.* agosto de 1998;24(8):777-84.
 116. Janssens U, Graf J, Koch KC, Hanrath P. Gastric tonometry: in vivo comparison of saline and air tonometry in patients with cardiogenic shock. *Br J Anaesth.* noviembre de 1998;81(5):676-80.
 117. Gonzalez Ojeda V, Sánchez Fuentes C. Técnicas hemodinámicas. Tonometría gástrica. En: *Manual de Cuidados Intensivos Pediátricos: Ruza y col. Ediciones Norma-Capitel; 2003. p. 345-8.*
 118. Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Gazmuri RJ, Bisera J. Gastric intramural PCO₂ as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. febrero de 1994;76(2):572-7.
 119. Benjamin E, Polokoff E, Oropello JM, Leibowitz AB, Iberti TJ. Sodium bicarbonate administration affects the diagnostic accuracy of gastrointestinal tonometry in acute mesenteric ischemia. *Crit Care Med.* agosto de 1992;20(8):1181-3.
 120. Diebel L, Kozol R, Wilson RF, Mahajan S, Abu-Hamdan D, Thomas D. Gastric intramucosal acidosis in patients with chronic kidney failure. *Surgery.* mayo de 1993;113(5):520-6.
 121. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal luminal PCO₂ tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. *Br J Anaesth.* enero de 2000;84(1):74-86.
 122. Schlichtig R, Stremple JF. Measuring splanchnic oxygenation by gastric tonometry. *JAMA.* 6 de abril de 1994;271(13):983-4.
 123. Vincent JL, Creteur J. Gastric mucosal pH is definitely obsolete--please tell us more about gastric mucosal PCO₂. *Crit Care Med.* septiembre de 1998;26(9):1479-81.
 124. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(3):R92.
 125. Mellstrom A, Månsson P, Jonsson K, Hartmann M. Measurements of subcutaneous tissue PO₂ reflect oxygen metabolism of the small intestinal mucosa during hemorrhage and resuscitation. An experimental study in pigs. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2009;42(2):122-9.

126. Boda D, Kaszaki J, Tálosi G. A new simple tool for tonometric determination of the PCO₂ in the gastrointestinal tract: in vitro and in vivo validation studies. *Eur J Anaesthesiol.* agosto de 2006;23(8):680-5.
127. Uusaro A, Lahtinen P, Parviainen I, Takala J. Gastric mucosal end-tidal PCO₂ difference as a continuous indicator of splanchnic perfusion. *Br J Anaesth.* octubre de 2000;85(4):563-9.
128. Fiddian-Green RG. Monitoring of tissue pH: the critical measurement. *Chest.* diciembre de 1999;116(6):1839-41.
129. Gutierrez G. Blood flow, not hypoxia, determines intramucosal PCO₂. *Crit Care Lond Engl.* abril de 2005;9(2):149-50.
130. Dubin A, Murias G, Maskin B, Pozo MO, Sottile JP, Barán M, et al. Increased blood flow prevents intramucosal acidosis in sheep endotoxemia: a controlled study. *Crit Care Lond Engl.* abril de 2005;9(2):R66-73.
131. Reinoso-Barbero F, Calvo C, Ruza F, López-Herce J, Bueno M, García S. Reference values of gastric intramucosal pH in children. *Paediatr Anaesth.* 1998;8(2):135-8.
132. Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R. Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med.* diciembre de 1988;16(12):1222-4.
133. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* agosto de 1991;19(8):1037-40.
134. Maynard N, Bihari D, Beale R, Smithies M, Baldock G, Mason R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA.* 8 de septiembre de 1993;270(10):1203-10.
135. Gutierrez G, Bismar H, Dantzker DR, Silva N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med.* abril de 1992;20(4):451-7.
136. Calvete JO, Schonhorst L, Moura DM, Friedman G. Acid-base disarrangement and gastric intramucosal acidosis predict outcome from major trauma. *Rev Assoc Médica Bras* 1992. abril de 2008;54(2):116-21.
137. Palizas F, Dubin A, Rigueira T, Bruhn A, Knobel E, Lazzeri S, et al. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(2):R44.

138. Calvo C, Ruza F, López-Herce J, Dorao P, Arribas N, Alvarado F. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Med.* diciembre de 1997;23(12):1268-74.
139. Casado-Flores J, Mora E, Pérez-Corral F, Martínez-Azagra A, García-Teresa MA, Ruiz-López MJ. Prognostic value of gastric intramucosal pH in critically ill children. *Crit Care Med.* junio de 1998;26(6):1123-7.
140. Duke T, Butt W, South M, Shann F. The DCO₂ measured by gastric tonometry predicts survival in children receiving extracorporeal life support. Comparison with other hemodynamic and biochemical information. Royal Children's Hospital ECMO Nursing Team. *Chest.* enero de 1997;111(1):174-9.
141. Krafte-Jacobs B, Carver J, Wilkinson JD. Comparison of gastric intramucosal pH and standard perfusional measurements in pediatric septic shock. *Chest.* julio de 1995;108(1):220-5.
142. Hatherill M, Tibby SM, Evans R, Murdoch IA. Gastric tonometry in septic shock. *Arch Dis Child.* febrero de 1998;78(2):155-8.
143. Wippermann CF, Schmid FX, Kampmann C, Eberle B, Brandey I, Schranz D, et al. Evaluation of gastric intramucosal pH during and after pediatric cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* agosto de 1997;12(2):190-4.
144. de Souza RL, de Carvalho WB, Maluf MA, Carvalho AC. Assessment of splanchnic perfusion with gastric tonometry in the immediate postoperative period of cardiac surgery in children. *Arq Bras Cardiol.* diciembre de 2001;77(6):509-19.
145. Weiss M, Schulz G, Teller I, Dullenkopf A, Kolarova A, Sailer H, et al. Tissue oxygenation monitoring during major pediatric surgery using transcutaneous liver near infrared spectroscopy. *Paediatr Anaesth.* diciembre de 2004;14(12):989-95.
146. Tálosi G, Boda D. Applicability of a new gastric tonometric probe in infants requiring intensive care. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* septiembre de 2008;14(9):PI32-7.
147. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* marzo de 2000;28(3):607-14.
148. Hameed SM, Cohn SM. Gastric tonometry: the role of mucosal pH measurement in the management of trauma. *Chest.* mayo de 2003;123(5 Suppl):475S - 81S.

149. Miami Trauma Clinical Trials Group. Splanchnic hypoperfusion-directed therapies in trauma: a prospective, randomized trial. *Am Surg.* marzo de 2005;71(3):252-60.
150. van Haren FMP, Sleight JW, Pickkers P, Van der Hoeven JG. Gastrointestinal perfusion in septic shock. *Anaesth Intensive Care.* octubre de 2007;35(5):679-94.
151. González CA, Villanueva C, Kaneko-Wada FT, Sacristán E. Gastric tonometry and impedance spectroscopy as a guide to resuscitation therapy during experimental septic shock in pigs. *Vivo Athens Greece.* diciembre de 2007;21(6):989-1001.
152. Zhang X, Xuan W, Yin P, Wang L, Wu X, Wu Q. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 2015;19:22.
153. Fiddian-Green RG, Amelin PM, Herrmann JB, Arous E, Cutler BS, Schiedler M, et al. Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic operations. Indirect measurements of intramural pH in the colon. *Arch Surg Chic Ill 1960.* junio de 1986;121(6):654-60.
154. Björck M, Hedberg B. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring. *Br J Surg.* enero de 1994;81(1):25-30.
155. Klok T, Moll FL, Leusink JA, Theunissen DJ, Gerrits CM, Keijer C. The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* abril de 1996;11(3):304-7.
156. Soong CV, Halliday MI, Barclay GR, Hood JM, Rowlands BJ, Barros D'Sa AA. Intramucosal acidosis and systemic host responses in abdominal aortic aneurysm surgery. *Crit Care Med.* septiembre de 1997;25(9):1472-9.
157. Tarui T, Murata A, Watanabe Y, Kim SP, Inoue M, Shiozaki H, et al. Earlier prediction of anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy by intramucosal pH. *Crit Care Med.* septiembre de 1999;27(9):1824-31.
158. Kolkman JJ, Groeneveld AB, van der Berg FG, Rauwerda JA, Meuwissen SG. Increased gastric PCO₂ during exercise is indicative of gastric ischaemia: a tonometric study. *Gut.* febrero de 1999;44(2):163-7.
159. Muñoz-Bonet JI, López-Santamaria M, Ruza-Tarrio F, Paz-Cruz JA, Roque J, Gamez M, et al. Oxygen consumption, lactate metabolism, and gastric intramucosal pH in an experimental liver transplantation model. *Crit Care Med.* noviembre de 1998;26(11):1850-6.

160. Frenette L, Doblár DD, Singer D, Cox J, Ronderos J, Poplawski S, et al. Gastric intramural pH as indicator of early allograft viability in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 15 de agosto de 1994;58(3):292-7.
161. Downing A, Cottam S, Beard C, Potter D. Gastric mucosal pH predicts major morbidity following orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. abril de 1993;25(2):1804.
162. Tallgren M, Mäkisalo H, Höckerstedt K, Lindgren L. Hepatic and splanchnic oxygenation during liver transplantation. *Crit Care Med*. noviembre de 1999;27(11):2383-8.
163. Rønholm E, Runeborg J, Karlén KL, Tomasdóttir H, Aneman A, Bengtsson A. Perioperative gastric tonometric PCO₂ and intramucosal pH in patients undergoing liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand*. agosto de 1999;43(7):695-701.
164. Welte M, Pichler B, Groh J, Anthuber M, Jauch KW, Pratschke E, et al. Perioperative mucosal pH and splanchnic endotoxin concentration in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth*. enero de 1996;76(1):90-8.
165. Maring JK, Zwaveling JH, Girbes AR, Slooff MJ. Gastric tonometry in orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 15 de mayo de 1995;59(9):1365-6.
166. Mohsenifar Z, Hay A, Hay J, Lewis MI, Koerner SK. Gastric intramural pH as a predictor of success or failure in weaning patients from mechanical ventilation. *Ann Intern Med*. 15 de octubre de 1993;119(8):794-8.
167. Maldonado A, Bauer TT, Ferrer M, Hernandez C, Arancibia F, Rodríguez-Roisin R, et al. Capnometric recirculation gas tonometry and weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. enero de 2000;161(1):171-6.
168. Bouachour G, Guiraud MP, Gouello JP, Roy PM, Alquier P. Gastric intramucosal pH: an indicator of weaning outcome from mechanical ventilation in COPD patients. *Eur Respir J*. septiembre de 1996;9(9):1868-73.
169. Bocquillon N, Mathieu D, Neviere R, Lefebvre N, Marechal X, Wattel F. Gastric mucosal pH and blood flow during weaning from mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. noviembre de 1999;160(5 Pt 1):1555-61.
170. Hurtado FJ, Berón M, Olivera W, Garrido R, Silva J, Caragna E, et al. Gastric intramucosal pH and intraluminal PCO₂ during weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. enero de 2001;29(1):70-6.

171. Uusaro A, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. Stress test and gastric-arterial PCO₂ measurement improve prediction of successful extubation. *Crit Care Med*. julio de 2000;28(7):2313-9.
172. Jeng JC, Jaskille AD, Lunsford PM, Jordan MH. Improved markers for burn wound perfusion in the severely burned patient: the role for tissue and gastric Pco₂. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. febrero de 2008;29(1):49-55.
173. Karpel E, Czechowski M, Seifert B, Jałowicki P. [Clinical usefulness of gastric tonometry in anesthesiology and intensive care medicine]. *Wiad Lek Wars Pol* 1960. 2005;58(11-12):652-9.
174. Portas González M, Garutti Martínez I, Fernández-Quero Bonilla L. [Gastrointestinal tonometry: a new tool for the anesthesiologist]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. octubre de 2003;50(8):401-8.
175. Groeneveld AB, Kolkman JJ. Splanchnic tonometry: a review of physiology, methodology, and clinical applications. *J Crit Care*. septiembre de 1994;9(3):198-210.
176. Marshall AP, West SH. Gastric tonometry and enteral nutrition: a possible conflict in critical care nursing practice. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. julio de 2003;12(4):349-56.
177. Thorburn K, Durward A, Tibby SM, Murdoch IA. Effects of feeding on gastric tonometric measurements in critically ill children. *Crit Care Med*. enero de 2004;32(1):246-9.
178. Calvo Rey C, Ruza Tarrío F, Delgado Domínguez MA, López-Herce Cid J, Dorao Martínez-Romillo P. [Effectiveness of hemodynamic treatment guided by gastric intramucosal pH monitoring]. *An Esp Pediatría*. abril de 2000;52(4):339-45.
179. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth*. enero de 1981;53(1):77-88.
180. Frankenfield DC, Alam S, Bekteshi E, Vender RL. Predicting dead space ventilation in critically ill patients using clinically available data. *Crit Care Med*. enero de 2010;38(1):288-91.
181. Gutierrez G, Bismar H, Dantzker DR, Silva N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med*. abril de 1992;20(4):451-7.
182. Pargger H, Hampl KF, Christen P, Staender S, Scheidegger D. Gastric intramucosal pH-guided therapy in patients after elective repair of infrarenal abdominal aneurysms: is it beneficial? *Intensive Care Med*. agosto de 1998;24(8):769-76.

183. Mythen MG. Does gastric tonometry-guided therapy reduce total mortality in critically ill patients? *Crit Care Lond Engl.* 2015;19:172.
184. Gutierrez G. A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de febrero de 2004;169(4):525-33.
185. Turégano-Fuentes F, De Tomás-Palacios J, Muñoz-Calero A, Ferrando-Jordá A, Garutti-Martínez I, Fernández-Quero L. Necrosis of a colonic graft after oesophageal replacement: early diagnosis by automated air tonometry. *Eur J Surg Acta Chir.* noviembre de 2001;167(11):874-6.
186. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert P-E. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* febrero de 2003;31(2):474-80.
187. MUÑOZ BONET, Juan Ignacio. SISTEMA PARA LA MEDICIÓN, REGISTRO Y MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA PERFUSIÓN TISULAR ESPLÁCNICA Y EL ESPACIO MUERTO FISIOLÓGICO PULMONAR, Y SU USO. Valencia; ES 2 379 817 B1, 2013.
188. Lebuffe G, Vallet B, Takala J, Hartstein G, Lamy M, Mythen M, et al. A european, multicenter, observational study to assess the value of gastric-to-end tidal PCO2 difference in predicting postoperative complications. *Anesth Analg.* julio de 2004;99(1):166-72.

