



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE Puebla

“PRESICIÓN DIAGNÓSTICA DE LA CORRELACION DE $\Delta P_{av}CO_2/C_{av}O_2$ (ÍNDICE MITOCONDRIAL) Y LLENADO CAPILAR EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON LOS NIVELES DE LACTATO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA”

Tesis para obtener el Diploma de Subespecialidad en:

Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Presenta:

Dra. María Guadalupe de la Cruz García Rocha

Director de Tesis:

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro

Asesores:

M.D,Ph.D José Luis Gálvez Romero

Dr Samuel Juárez Reyes



H. Puebla de Zaragoza, Puebla 2023



Facultad de Medicina

Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE Puebla

“PRESIÓN DIAGNÓSTICA DE LA CORRELACION DE $\Delta P_{av}CO_2/C_{av}O_2$ (ÍNDICE MITOCONDRIAL) Y LLENADO CAPILAR EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS CON LOS NIVELES DE LACTATO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL REGIONAL ISSSTE PUEBLA”

Tesis para obtener el Diploma de Subespecialidad en:

Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Presenta:

Dra. María Guadalupe de la Cruz García Rocha

Director de Tesis:

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro

Asesores:

M.D,Ph.D José Luis Gálvez Romero

Dr. Samuel Juárez Reyes



Número de registro de protocolo: **80.2022**

H. Puebla de Zaragoza 2023 Puebla

HOJA DE FIRMAS

Dr. Arsenio Torres Delgado
Director Médico

Mto. Marío Alberto Sorcia Aguilar
Coordinación de Enseñanza e Investigación

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro
Director de Tesis

M.D,Ph.D José Luis Gálve Romero
Asesor Metodológico

Dr. Samuel Juárez Reyes
Asesor Experto

Dra María Guadalupe de la Cruz García Rocha
Tesisista

AGRADECIMIENTOS

A mi madre que siempre ha estado en los momentos buenos o malos de mi vida, ella, que es mi apoyo e inspiración, a mi hermana, que aunque es joven, siempre ha estado a mi lado, recordandome que no debemos rendirnos.

A mi futuro esposo, que nunca dejó de confiar y creer en mí, inspirandome a seguir creciendo y ser cada día mejor como persona y profesionalista, a él que nunca soltó mi mano en este camino.

A mi Titular; el Dr Sergio Reyes Inurrigarro, quien puso toda su fé en nosotros, para formar sub especialistas de calidad, quien analizó nuestras virtudes, capacidades y defectos, puliendo cada uno de ellos sin quitar nuestra esencia, ayudándonos a poder brillar con nuestros conocimientos y con ello poder lograr y bencer todos los obstáculos a nuestro camino en estos dos años, gracias. A mi maestro, el Dr Rafael Lara Domínguez, quien se tomo el tiempo de darnos el 1001% más en todas las clases, y que gracias a su guía contribuyó a nuestros logros, viendose reflejado en estos últimos meses.

A mis maestros (todos los médicos de diferentes turnos y guardias, por mencionar algunos; a la Dra María Lourdes Salomón, Dra Karla López Altamirano, Dr Samuel Juárez Reyes) que estuvieron aportando siempre lo mejor de ellos, con la finalidad de que nosotros crecieramos, aprendieramos y pusieramos en práctica lo estudiado, así como la humildad, respeto y pasión por la medicina crítica, a todos ellos, gracias.

ÍNDICE

HOJA DE ABREVIATURAS.....	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCION.....	8
ANTECEDENTES.....	10
Antecedentes generales.....	10
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVOS.....	15
Objetivo principal.....	15
Objetivo específico.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	32
LIMITACIONES.....	32
BIBLIOGRAFIA.....	33

HOJA DE ABREVIATURAS

SO₂: Saturación de Oxígeno

FiO₂: Fracción inspirada de Oxígeno

PO₂: Presión parcial de Oxígeno

CO₂: Dióxido de Oxígeno

SvO₂: saturación venosa de oxígeno

SvCO₂: Saturación venosa de CO₂

CaO₂: Contenido arterial de O₂

CcO₂: Contenido capilar de O₂

CvO₂: Contenido venoso de Oxígeno

ΔPCO₂: Delta de Dióxido de carbono (Diferencia entre el CO₂ – CvO₂)

ΔPavCO₂/CavO₂: índice mitocondrial

VO₂: Consumo de Oxígeno

VCO₂/VO₂: cociente respiratorio, **QR**: Cociente respiratorio

DO₂: Aporte de Oxígeno/Disponibilidad de Oxígeno

Hb: Hemoglobina

GC: Gasto cardiaco

mmoL: Milimoles

SOFA: Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica

APACHE: Evaluación de la Salud Crónica y fisiología aguda

RESUMEN

Antecedentes: Un tercio de pacientes admitidos en UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) aproximadamente se encuentran en estado de choque, el cual es definido como un trastorno generalizado y potencialmente mortal de insuficiencia circulatoria aguda asociada a una utilización inadecuada de oxígeno por parte de las células. Es un estado en el que la circulación no puede suministrar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos lo que resulta en disfunción celular. El vínculo entre la hemodinamia sistémica y la microcirculación es relativamente débil, el flujo microcirculatorio reducido se ha relacionado con la insuficiencia y la disfunción orgánica múltiple (Vincent, J., & Backer, D. De. 2005) La monitorización multimodal de la perfusión, que incluye parámetros sensibles al flujo como la saturación venosa central de O₂(ScvO₂), el gradiente de PCO₂ arterio-venoso central (PcCO_{2av}), índice mitocondrial, y la perfusión periférica mediante llenado capilar, pueden revelar la presencia de hiperlactatemia relacionada con la hipoperfusión cuando estas variables son anormales (Vincent & Backer 2013, Jansen Van, Schoonderbeek, F. J., Sleswijk, Van Der Klooster, Lima, Bakker, 2010, Mekontso & Richard 2002).

Objetivo: Determinar la precisión diagnóstica del llenado capilar como variable hemodinámica alternativa al lactato y del cociente respiratorio como indicador de hipoperfusión tisular.

Materiales y Métodos: Es un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, Observacional, Proléctivo y Unicéntrico. Se seleccionaron a los pacientes ingresados en el servicio de terapia intensiva en un periodo 02 agosto 2021 al 02 de octubre del 2022, con el diagnóstico gasométrico de hiperlactatemia (≥ 2 mmol/L) con datos de sepsis o cualquier tipo de choque, posteriormente se clasificó un grupo con hiperlactatemia y se midió el comportamiento del índice mitocondrial y llenado capilar, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, 24 horas y 48 horas de su estancia. Para la precisión diagnóstica se utilizó curva ROC

y consideraremos relevante un valor a 0.5 con $IC_{95\%}$ y p valor igual o menor a 0.05; identificaremos el punto de corte para el índice mitocondrial así como su sensibilidad y especificidad para detectar mortalidad. Se consideró una muestra de **80 pacientes**.

Resultados. Se consideró una muestra de 80 pacientes, reclutándose durante el tiempo estimado 26 pacientes, de los cuales fueron eliminados 3 para el análisis por defunción antes de las 48 horas. Se analizó la correlación a las 24 horas entre el llenado capilar prolongado (> 3 segundos) con lactato > 2 mmol/L, $r= 0.8$, $p= 0.001$. La correlación que se presentó entre el llenado capilar (> 3 segundos) y el índice mitocondrial (> 1.4) a las 24 horas fue de $r= 0.22$, $p= 0.3$, y a las 48 horas se realizó la correlación entre el llenado capilar prolongado (> 3 segundos) y lactato > 2 mmol/L, $r = 0.76$, $p= 0.001$. La correlación entre llenado capilar prolongado (> 3 segundos) e índice mitocondrial > 1.4 presentó una correlación de $r=-0.1$, $p= 0.6$.

Conclusión. No se encontró correlación entre llenado capilar prolongado (>3 seg.) y el índice mitocondrial anormal (> 1.4) en pacientes con hiperlactatemia en estado de choque. Así como el uso de vasopresor no afectó el tiempo en el llenado capilar. Se obtuvo un valor corte del índice mitocondrial de 2.7, el que parece ser un marcador confiable para mortalidad, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 66 %.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente un tercio de los pacientes admitidos a UCI presentan estado de choque (Vincent, J., & Backer 2005), de los cuales el séptico corresponde a un 60% de los casos aproximadamente, cardiogénico 17% e hipovolémico 16% (Cecconi, M., & Pinsky, M. R. 2014). El estado de choque es definido como un trastorno generalizado y potencialmente mortal de insuficiencia circulatoria aguda asociada a una utilización inadecuada de oxígeno por parte de las células. Es un estado en el que la circulación no puede suministrar suficiente oxígeno para satisfacer las demandas de los tejidos lo que resulta en disfunción celular. El resultado es la disoxia, es decir la pérdida de independencia fisiológica entre el suministro y el consumo de oxígeno, esto asociado a incremento de niveles de lactato y otros síntomas que sugiere alteración en la microcirculación, incluido el llenado capilar, piel moteada, acrocianosis e incremento del gradiente de temperatura central (Lactate, B. 1961).

El vínculo entre la hemodinamia sistémica y la microcirculación es relativamente débil, el flujo microcirculatorio reducido se ha relacionado con la insuficiencia y la disfunción orgánica múltiple (Kompanje, E. J. O., Jansen, T. C., Van Der Hoven, B., & Bakker, J. 2007), y este ha sido asociado al desenlace, por lo que se pueden observar alteraciones microcirculatorias incluso cuando la hemodinamia sistémica se encuentra dentro de los objetivos satisfactorios (Cecconi, & Pinsky 2014), por lo tanto la reanimación temprana dirigida a mantener una hemodinamia sistémica y microcirculatoria es un factor clave importante para limitar la progresión de la disfunción orgánica en los pacientes con choque (Lactate, B. 1961). La monitorización multimodal de la perfusión, que incluye parámetros sensibles al flujo como la saturación venosa central de O₂ (ScvO₂), el gradiente de PCO₂ arterio-venoso central (PcCO_{av2}), índice mitocondrial, y la perfusión periférica mediante llenado capilar, pueden revelar la presencia de hiperlactatemia relacionada con la hipoperfusión cuando estas variables son anormales (Vincent & Backer 2013, Jansen, Cols 2010, Mekontso & Richard 2002), así como otros métodos disponibles para la medición de la hipoperfusión tisular incluidos la tonometría

gástrica, capnometría sublingual, espectroscopia (NIRS), videomicroscopia: *orthogonal polarization spectral* (OPS) y *sidestream dark field imaging* (SDF). Hasta el día de hoy encontrar las variables adecuadas, así como los criterios macro y microcirculatorios para una óptima reanimación han sido el mayor reto en el paciente críticamente enfermo, parámetros que logren valorar la microcirculación de forma rápida y objetiva para orientar la reanimación en pacientes en estado de choque.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

Desde junio 1843 donde se describe por primera vez la presencia de ácido láctico en sangre por Johann Joseph Scherer, en pacientes graves se demuestra hasta 118 años después la importancia de la medición del lactato sérico en pacientes que presentaban acidosis metabólica severa; esto ocurría de forma espontánea durante la admisión hospitalaria por otras causas, culminando en la muerte de los pacientes (Ford, Systems, & Re 2001). Por lo que desde el desubrimiento de Johan Josep ha sido de vital importancia para guiar el manejo terapéutico e identificar el estado de hipoperfusión tisular. El choque circulatorio es común y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento apropiado del choque se basa en un buen conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al mismo (Vincent, Cecconi & Backer 2020).

El ácido láctico

El valor de las mediciones en serie del lactato en el manejo del shock ha sido reconocido por más de 30 años. El incremento de los niveles de lactato en sangre reflejan una función celular anormal, sin embargo, entre las diversas causas de hiperlactatemia sin hipoperfusión se encuentran enfermedad hepática, cáncer, desordenes genéticos mitocondriales, deficiencia de vitaminas (B1) o uso excesivo de catecolaminas, en esta situación el lactato generalmente es solo una variable alterada si no existen otros signos de hipoxia tisular (R. Rimachi, Bruzzi, Carvahlot, Jimenez, Cotton, De Baker 2012).

En estados de bajo flujo, el mecanismo primario de hiperlactatemia es la hipoxia tisular con desarrollo de metabolismo anaerobio, definiéndose este último por un aumento del lactato arterial por encima de 2 mmo/l. En el caso de choque distributivo la fisiopatología es aún más compleja y puede también involucrar incremento de la glucolisis e inhibición de la piruvato deshidrogenasa. Aunque los cambios en los niveles de lactato tienen lugar más lentamente que los cambios de

la presión arterial o el gasto cardiaco, los niveles de lactato deberían disminuir en un periodo de algunas horas con una terapia efectiva. Dos estudios proponen tratamiento basado en lactato. Jansen et al, encontró que dirigir la disminución de los niveles de lactato en sangre en un 20% en un periodo de 2 horas durante las primeras 8 horas parecía estar asociado a la reducción de la mortalidad intrahospitalaria. Jones et al, estudio a 300 pacientes de los cuales más del 80% tenían shock séptico, fueron tratados para normalizar la presión venosa central (PVC) y la presión arterial media, el tratamiento adicional para normalizar el aclaramiento de lactato comparada con la normalización de la ScvO2 no mostro resultados diferentes en la mortalidad hospitalaria. (Jones, Shapiro, Trzeciak, Arnold, R. C., Claremont, H. A., & Kline, 2015; Jansen, Van, Schoonderbeek, Sleswijk Visser, Van Der Klooster, Lima, Willemsen, & Bakker 2010)

Estado de choque

El estado de choque desde años pasados y en la actualidad, sigue siendo un síndrome potencialmente mortal, provocando falla orgánica múltiple y con ello la muerte (Cecconi, M., & Pinsky, M. R. 2014). Debe de cumplir con tres componentes, el primero, hipotensión arterial sistémica (PAM menor de 65 mmHg) con o sin taquicardia asociada (mayor 100 latidos por minuto), datos de hipoperfusión tisular, que son evidentes a nivel clínico, basándonos en las ventanas de choque; renal (diuresis menor de 0.5 ml/k/h), cutánea (piel fría y húmeda, vasoconstricción y cianosis) y neurológica (estado mental alterado, caracterizado del somnolencia, obnubilación, desorientación y confusión) y en tercer lugar, la hiperlactatemia sérica (mayor de 1.5 mmol/L) (Vincent, J., & Backer. 2013). Sin embargo, de acuerdo al tercer consenso de la definición de sepsis, este parámetro se ha modificado, siendo actualmente mayor 2 mmol/L asociado a presión arterial media de 65 mmHg más una carga de líquido intravenoso de al menos 20 ml/kg durante 60 minutos (Shankar, Phillips, Levy, Seymour, Liu, Deutschman, Singer. 2016), considerando a la hiperlactatemia como un predictor de mortalidad, demostrando la importancia de la monitorización durante la reanimación, ya que al mejorar o reducir sus niveles durante el tratamiento inicial en pacientes

críticamente enfermos mejora el desenlace de los mismos (Jansen & Cols 2010).

Hipoperfusión tisular

El diagnóstico de hipoxia tisular global es de suma importancia en el paciente críticamente enfermo, infiriendo una disminución en el consumo de oxígeno tisular, asociada a una disminución del dióxido de carbono (CO₂) aérobico, por lo que el CO₂ venoso deberá ser menor que el consumido, en otras palabras, la relación del consumo de CO₂ y consumo de oxígeno (VCO₂/VO₂) (cociente respiratorio) debería aumentar. Según la ecuación de Fick, VO₂ es igual al producto del gasto cardiaco por la diferencia del contenido arterio-venoso (CavO₂), del mismo modo el VCO₂ es producto del gasto cardiaco por la diferencia del contenido arteriovenoso del CO₂ (CavCO₂) (Hernandez G. Toscon Ospina GA, Diamani LP. 2019). fórmula empleada en ocasiones para inferir el gasto cardiaco.

El estudio ANDROMEDA-SHOCK plantea como una estrategia de reanimación dirigida la normalización del tiempo del llenado capilar en comparación con el lactato sérico, con un periodo de intervención de 8 horas, midiendo cada 2 horas los valores de lactato sérico, tomando como valor corte de hiperlactatemia (> 2mmol/L) y cada 30 minutos el llenado capilar, por su tasa de recuperación rápida.

Reanimación en el estado de choque

La reanimación en los pacientes críticamente enfermos, durante los años ha sido un reto, antes del protocolo propuesto por el Dr. Rivers, no se contaba con metas u objetivos en la administración de la terapia hídrica. Se demostró una eficacia de la terapia durante la reanimación temprana con el incremento del gasto cardiaco durante el estado de choque circulatorio, basándose en el incremento de SvO₂, diuresis, perfusión cutánea, presión arterial media (Ford, H., Systems, H., & Re-, C. W. 2001) Por lo que la administración de líquidos puede asociarse con un beneficio potencial, sin embargo, en los pacientes críticamente enfermos el volumen óptimo aún sigue sin determinarse una recomendación fuerte universal, ya que la capacidad de tolerancia del mismo dependerá de cada paciente,

encontrando en diversos estudios la presencia de complicaciones asociadas a la administración de volúmenes elevados, teniendo consecuencias multiorgánicas, entre las que destaca el síndrome de permeabilidad global incrementada. Aunado a ello en los últimos años se han realizados estudios múltiples que refutan y demuestran que no existe beneficio en el manejo hídrico de reanimación guiado por metas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la Unidad de Cuidados Intensivos se atienden múltiples patologías, estando presente en un porcentaje considerable de ellas estados de hipoperfusión. La hipoperfusión tisular global es un reto para médico intensivista, continuamos en la búsqueda de herramientas que permitan detectar de forma temprana alteraciones en la microcirculación, que brinden la oportunidad de realizar intervenciones tempranas y dar seguimiento a las mismas. Son conocidas y abordadas en los últimos años las alteraciones en la coherencia hemodinámica, demostrándose en diversos estudios la existencia de cambios tempranos en la microcirculación sin cambios evidentes en la macrocirculación, siendo estos de gran relevancia por su asociación con los desenlaces no favorables de los enfermos que la presentan. Se busca en la actualidad que el manejo sea dirigido a las necesidades de cada enfermo, identificando de forma temprana cambios en la macro y microcirculación con la intención de dar tratamiento oportuno a ellas, mejorando así el pronóstico de nuestros enfermos, lamentablemente los recursos con lo que se cuenta en los diferentes centros hospitalarios podrían limitar estas recomendaciones, por lo que nace el interés de retomar parámetros clínicos disponibles universalmente y demostrar su asociación con estados de hipoperfusión. Por lo anterior proponemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la precisión diagnóstica de la correlación entre el llenado capilar y el índice mitocondrial en pacientes críticamente enfermos con hiperlactatemia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla?

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe correlación entre el llenado capilar y el índice mitocondrial en pacientes críticamente enfermos con hiperlactatemia en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la asociación del llenado capilar y el índice mitocondrial con la mortalidad. en pacientes con hiperlactatemia.

Discriminar el valor de llenado capilar que más se correlaciona al valor del índice mitocondrial

Identificar el punto de corte tanto del llenado capilar como del índice mitocondrial para discriminar hiperlactatemia.

Determinar la sensibilidad y especificidad diagnóstica de hiperlactatemia tanto del índice mitocondrial como del llenado capilar.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Por su Objetivo: Correlación

Por su maniobra: Descriptivo

Por la asignación de maniobra: Observacional

Por la temporalidad: Longitudinal

Por la direccionalidad: Prospectivo

Por la obtención de información: Proléctivo

Por la ubicación del estudio: Unicéntrico

Conformación de grupos: Homodémico

Población de estudio: Pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Universo de trabajo: Pacientes críticamente enfermos de la Unidad de Cuidados Intensivos con acceso venoso central (con abordaje yugular o subclavio) y con hiperlactatemia (valor de lactato ≥ 2 mmol/L).

Tiempo de ejecución: Periodo 01 agosto 2021-31 octubre 2022.

ESQUEMA DE SELECCIÓN

- **Definición del grupo control:** No aplica

- **Definición del grupo de estudio:** Pacientes en estado de choque de cualquier etiología en el servicio de Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, durante el período de estudio.

Criterios de inclusión

- 1) Mayores de 18 años.
- 2) Pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con hiperlactatemia ($> 2\text{mmol/L}$).
- 3) Pacientes con acceso venoso central yugular o subclavio.
- 4) Pacientes en los que se cuente con gasometría arterial y venosa.

Criterios de exclusión

- 1) Embarazo.
- 2) Enfermedad hepática.
- 3) Desordenes genéticos mitocondriales.
- 4) Deficiencia de vitaminas (B1).
- 5) Cáncer.

Criterios de eliminación

- 1) Pacientes con pérdida de datos para su análisis

Tipo de muestreo.

- Muestreo probabilístico

Muestreo probabilístico

Muestreo Probabilístico: todos los sujetos que conformarán parte de los estudios, se seleccionarán de forma aleatoria a base a un muestreo aleatorio simple.

Aleatorio simple. Es una técnica en la que todos los elementos que forman parte de un universo están incluidos en el marco de muestra, con características idénticas.

Muestreo no probabilístico

No aplica

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

n= 80

Fórmula:

$$n = \frac{4(z_{\alpha})^2 (pq)}{IC^2}$$

.....IC²

n = Tamaño de la muestra

z_α = El área bajo la curva de los verdaderos casos y el valor es de 95% =
1.96

p = Es la sensibilidad del estudio interpretado en decimales (75% = 0.75)

q = 1 – p interpretado en decimas (1-0.75)= 0.25

IC = Intervalo de confianza error (2%= 0.2)

Se tomaron los valores de acuerdo al estudio

Descripción operacional de las variables

Variable Dependiente	Definición operacional	Definición conceptual	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Lactato	Medición: Se obtiene con la toma de gasometría arterial (puede obtener de la arteria radial, femoral o braquial)	El lactato es un producto final de la glucólisis anaeróbica. Aumentan sus niveles en estado de hipoxia tisular, utilizado como marcador.	Milimol/ Litro (mmol/L) Se describe como normal un valor <2	Cuantitativa	Gasometría

Variable Independiente	Definición operacional	Definición conceptual	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Llenado capilar	Medición aplicando presión firme a la superficie ventral de la falange distal del dedo índice derecho con un portaobjetos de microscopio de vidrio, con aumento de presión hasta que la piel quedó en blanco y luego se mantuvo durante 10 segundos. El tiempo de recuperación del color normal de la piel se registró con un cronómetro y el tiempo de llenado.	Tiempo de perfusión periférica con una técnica estandarizada	Cuantitativa continua	Milisegundos < 3 segundos	Milisegundos (tiempo) Cronómetro
Diferencia Δ PCO ₂	Es la diferencia entre el	Se define como traducción de la		Cuantitativa	

venoarterial/ diferencia Contenido de O2 arteriovenoso	resultado Δ PCO2 y el contenido arteriovenoso Subrogado entre la producción del VO2 y consumo O2, lo que se asocia con anormalidades de la microcirculación , hipoxia celular y disoxia celular	hipoxia global (hipoperfusión o hipoxia celular)	Milímetros de mercurio (mmHg)	Se describe como normal un valor <1.4	Gasometria
DaVO2: Diferencia de contenido arterial y venoso de PO2 (CaO2-CvO2)	Es la diferencia arterial-venosa de Oxígeno (DaVO2), es un indicador de la cantidad de O2 que es consumida por los tejidos, a mayor diferencia mayor demanda de O2 tisular.		Porcentual	Cuantitativo Se describe como normal 4-5 %	Gasometria
Diferencia de presión venosa y CO2 (Δ PCO2)	Es la diferencia entre la PCO2 venoso y PCO2 arterial	Medición: Se obtiene con la toma de gasometría venosa central y una arterial	Milímetros de mercurio (mmHg)	Cuantitativo Se describe como normal 2-6 mmHg	Gasometria
Genero	Género gramatical propio del hombre o de la mujer	Conjunto características por las que se distinguen entre individuos masculino y femenino	Masculino Femenino	Cualitativo	Cualitativa
Edad	Años cronológicos que refiera el paciente o que se recabe en expediente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Numérica	Edad en años	Expediente
Comorbilidades	Se tomarán	Enfermedades	Cualitativa	Presente o	Expediente

	<p>como presente o ausente las enfermedades con las que cuentan el paciente de las siguientes:</p> <p>Diabetes, Hipertensión Arterial Sistémica, Enfermedad Renal Crónica, Embarazo, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Asma, Insuficiencia Hepática, Cardiopatía isquémica, cáncer, desordenes genéticos mitocondriales</p>	con las que ya se conocía el paciente	dicotómica	Ausente	
SAPS II	<p>Escala diseñada para medir la gravedad de la enfermedad en pacientes ingresados en unidades de terapia intensiva de 15 años o más</p>	<p>Conjunto de variables fisiológicas y bioquímicas que estiman la mortalidad de acuerdo a la gravedad de la enfermedad</p>	Cuantitativa	<p>Puntaje 0-15</p>	Expediente
SOFA	<p>Escala de valoración (Sequential Organ Failure Assessment) de severidad de falla orgánicas en la unidad de terapia intensiva como pronóstico de mortalidad.</p>	<p>Incluyen las principales fallas orgánicas</p> <p>Neurológica, Respiratoria, Cardiovascular, Hepática, Renal y Hematológica al ingreso de los pacientes a la terapia intensiva.</p>	Cuantitativa	<p>Puntaje 0-24</p>	Expediente
	<p>Escala de valoración Acute</p>	<p>Se incluirá el puntaje</p>			

APACHE II	Physiology and Chronic Health Evaluation II para el pronóstico de mortalidad.	establecido mediante la calculadora MDCALC.	Cuantitativa	Puntaje 0-71	Expediente
Egreso	Decisión de egreso al paciente de la unidad de cuidados intensivos.	Es el retiro de un paciente hospitalizado, que implica la conclusión del periodo de hospitalización o cama en un servicio ya sea por mejoría o fallecimiento	Cualitativa nominal dictómica	Si/No	Expediente

Variable Confusión	Definición operacional	Definición conceptual	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Vasopresor	Soporte farmacológico que ayuda a mantener o dar un soporte por diferentes mecanismos a la presión arterial sistémica, con finalidad de sostener presiones perfusorias para los órganos	Fármaco que se titula de acuerdo su posología y tipo de vasopresor.	Cualitativa nominal dictómica	Si/No	Expediente
Ventilación Mecánica	Soporte respiratorio externo que se utiliza con finalidad de realizar las funciones o mecanismos fisiológicos de la respiración	Procedimiento de respiración artificial aportado o suplido para realizar las funciones respiratorias con ello el transporte de O ₂ hacia el alveolo,	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No	Expediente

		proporcionado por una maquina llamada Ventilador mecánico			
Índice de sobre carga hídrica	Se define como el balance de líquidos aportados a medida inicial de la reanimación	Se define o se representa en un porcentaje siendo $\geq 10\%$ del peso corporal o índice de sobre carga	Cualitativa nominal dictómica	Si/No	Expediente

Técnicas y procedimientos a emplear

Se seleccionarán a los pacientes ingresados en el servicio de terapia intensiva en un periodo 02 agosto 2021 al 31 de agosto del 2002, con el diagnóstico gasométrico de hiperlactatemia (≥ 2 mmol/L) la medición de lactato arterial se midieron al utilizar GEM® Premier™ 5000iQM2, que cuente con los criterios de inclusión (acceso vascular central, gasometría arterial y venosa), con toma de muestras de gases arterial (que se podrá obtener de la arteria radial, o braquial en su defecto) con una punción directa de la arteria, con una previa asepsia de la zona a puncionar así como lavado correcto de manos del ejecutor, la punción requerirá una angulación dependiendo la arteria a intervenir (radial 45° o braquial 60°), se obtendrá flujo retrogrado de sangre, con previa jeringa heparinizada (utilizara jeringa de 1 ml con aguja de insulina, se preparará aspirando de 0.1-0.2 ml de heparina de 1 000 UI, con objetivo de bañar las paredes del dispositivo y posteriormente retirarlo, con la finalidad de evitar formación de coágulos) se procesará muestra de manera inmediata en gasómetro GEM® Premier™ 5000iQM2, que cuenta con tecnología IntraSpect™ con documentación de valore en tiempo real (gases venosos, arterial y capilar), con sistema de análisis gases en sangre, pH, electrolitos, metabolitos, cooximetría y otros parámetros. La

sangre venosa central del catéter venoso central con la punta confirmada en la vena cava superior en la entrada o en la aurícula derecha mediante radiografía (obtiene del lumen distal, en su toma deberán estar cerrados los demás lúmenes, del cual se extraerán los primeros 3-5 ml de sangre y se desecharán, posteriormente se obtendrá muestra con jeringa heparinizada y procesada en gasómetro de la unidad de terapia intensiva, a su término se procederá a lavado del lumen con 10 ml de solución salina 0.9% o agua inyectable, con técnica estéril), posterior a ello se obtendrá valor de índice mitocondrial de acuerdo fórmula de Diferencia ΔPCO_2 venoarterial/ diferencia Contenido de O_2 arteriovenoso: $\text{DVO}_2/\Delta\text{CO}_2$, El ΔCO_2 se calculará como la diferencia entre la tensión de dióxido de carbono venoso central y la tensión arterial de dióxido de carbono, DVO_2 será la diferencia del CaO_2 y CvO_2 , por lo que el CaO_2 se obtiene de la formula $(\text{Hb} \cdot 1.34 \cdot \text{SO}_2 \%) + (00031 \cdot \text{PaO}_2)$, CvO_2 se obtendrá $(\text{Hb} \cdot 1.34 \cdot \text{SvO}_2 \%) + (00031 \cdot \text{PvO}_2)$

Se realizara medición de llenado capilar de acuerdo técnica propuesta y estandarizada en el estudio de ANDROMEDA-SHOCK, (Técnica de medición del llenado capilar; aplicando presión firme a la superficie ventral de la falange distal del dedo índice derecho con un portaobjetos de microscopio de vidrio, con aumento de presión hasta que la piel quedó en blanco y luego se mantendrá durante 10 segundos, por el tiempo de recuperación del color normal de la piel se registrará con un cronometró que se traducirá el tiempo de llenado capilar, esperando obtener un valores $\geq 2\text{s}$ segundos)

Se incluirán pacientes que cuenten con los criterios de inclusión, variables hemodinámicas, llenado capilar, Diferencia ΔPCO_2 venoarterial/ diferencia Contenido de O_2 arteriovenoso, lactato arterial, parámetros bioquímicos, escalas de mortalidad al momento de ingresar, posteriormente se clasificará un grupo con hiperlactatemia y se medira el comportamiento del índice mitocondrial y llenado capilar, a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, 24 horas y 48 horas de su estancia, por lo que se correlacionará de acuerdo las variantes, severidad e incoherencia hemodinámica. Se vaciarán datos en formato Excel para después ser analizados por el programa SPSS 25.

RESULTADOS

Se incluyeron a 26 pacientes, de los cuales fueron eliminados 3 para el análisis por defunción antes de las 48 horas. La edad en años fue de 52.5 ± 18 , con predominio en el género femenino en un 53.8 % y 46.15 % para el género masculino. (Tabla 1)

La comorbilidad más frecuente fue la Diabetes Mellitus tipo 2 en un 50%, seguida de la Hipertensión arterial sistémica 42.3 % y en un 26.9 % cardiopatías. (Tabla 1)

El 96.15 % de los pacientes a su ingreso requirieron uso de vasopresor, 57.7 % con uso de norepinefrina como vasopresor de primera elección, 11.5 % norepinefrina más vasopresina, 7.7 % uso dobutamina, 3.8 % de los pacientes requirieron norepinefrina más vasopresina más dobutamina, y del total del 95.15 % el 23 % requirió el uso de corticoesteroide (hidrocortisona) por choque refractario. (Tabla 1)

El 65 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, con una media de días de ventilación de $3.2 \text{ días} \pm 8.5$, una media de uso de vasopresor $3.5 \text{ días} \pm 8.5$. La mortalidad fue del 19.2 % en la Unidad de Cuidados Intensivos y el 80 % fue egresado por mejoría y contención de fallas orgánicas presentadas en la Unidad de Cuidados Intensivos. (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales en los pacientes con choque de la Unidad de Ciudadanos Intensivos Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Variable	Total= (n= 26) Fcia (%)
Sexo	
Hombre	12 (16.15)
Mujer	14 (53.8)
Diabetes Mellitus	14 (53.8)
Hipertensión Arterial	13 (50)
Cardiopatía	7 (26.9)
Insuficiencia Cardíaca	1 (0.9)
Hipertensión Arterial Sistémica	43 (37.7)
Tipo de Choque	
Séptico	14 (53.8)
Hipovolémico	10 (38)
Cardiogénico	1 (3.8)
Neurogénico	1 (3.8)
Ventilación mecánica	17 (65)
Vasopresor	25 (96.15)
Egreso	
Mejoría	21 (80)
Defunción	5 (19.2)

Se analizó la correlación a las 24 horas entre el llenado capilar prolongado (> 3 segundos) con lactato > 2 mmol/L, $r= 0.8$, $p= 0.001$. La correlación que se presentó entre el llenado capilar (> 3 segundos) y el índice mitocondrial (> 1.4) a las 24 horas fue de $r= 0.22$, $p= 0.3$. (Tabla 2)

Tabla 2. Correlación entre llenado capilar con lactato e índice mitocondrial de pacientes en estado de choque, a las 24 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Variable	Coefficiente de correlación	* p
Lactato	0.8	0.001
Índice mitocondrial	0.22	0.3

* $p < 0.05$

La correlación a las 48 horas entre el llenado capilar prolongado (> 3 segundos) y lactato > 2 mmol/L, $r = 0.76$, $p= 0.001$. La correlación entre llenado capilar prolongado (> 3 segundos) e índice mitocondrial > 1.4 presentó una correlación de $r=-0.1$, $p= 0.6$ (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación entre llenado capilar con lactato e índice mitocondrial de pacientes en estado de choque, a las 48 horas de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Variable	Coefficiente de correlación	* p
Lactato	0.76	0.001
Índice mitocondrial	- 0.1	0.6

* $p < 0.05$

Se estudio la relación del llenado capilar y el índice mitocondrial encontrando que el 56 % (14/25) de los pacientes contaban con un llenado capilar normal (< 3 segundos) y un índice mitocondrial < 1.4, con un 58.3 % (28/48) con un llenado capilar prolongada y un índice mitocondrial > 1.4 [OR 1.1 (IC_{95%} 0.4-2.9, p= 0.6)]. (Tabla 4).

Tabla 4. Relación de llenado capilar con índice mitocondrial

Variable	Índice mitocondrial normal n= 25 Fcia (%)	Índice mitocondrial prolongado n= 48 Fcia (%)	OR (IC _{95%})	* p
Llenado capilar Prolongado	14 (56)	28 (58.3)	1.1 (0.4 a 2.9)	0.6

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. OR (Razón de Momios).

Se analizó la relación entre el uso de vasopresor y el llenado capilar; a su ingreso a la Unidad de cuidados Intensivos se presento un 8.6% (2/23) de uso de vasopresor y llenado capilar normal, con un 91.3% (21/23) con uso de vasopresor y llenado capilar prolongado (> 3 segundos) [OR 0.3 (IC_{95%} 0.96-1.2, p= 0.6)]. A las 24 horas se presento un 47 % (8/17) de los pacientes con uso de vasopresor y llenado capilar normal, contra un 52.9 % (9/17) con uso de vasopresor y llenado capilar prolongado (>3 segundos) [OR 6.7 (IC_{95%} 0.6 - 68.8, p= 0.08)]. Y a las 48 horas, con un 55.5 % (5/9) con uso de vasopresor y llenado capilar normal y un 52.9 % (9/17) con uso de vasopresor y un llenado capilar prolongado [OR 2 (IC_{95%} 0.3-11.5, p= 0.8)]. (Tabla 5)

Tabla 5. Relación del uso de vasopresor con llenado capilar

Variable	Llenado capilar normal Fcia (%)	Llenado capilar prolongado Fcia (%)	OR (IC _{95%})	* <i>p</i>
Vasopresor al ingreso	2/23(8.6)	21/23 (91.3)	0.3 (0.96 a1.2)	0.6
Vasopresor al ingreso 24 h	8/17 (47)	9/17 (52.9)	6.7 (0.6 a 68.8)	0.08
Vasopresor a las 48 h	5/9 (55.5)	4/9 (44.4)	2 (0.3 a 11.5)	0.4

* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. OR (Razón de Momios).

Predicción de mortalidad índice mitocondrial y escala SOFA en pacientes con estado de choque

- **Índice mitocondrial:** El AUC (área bajo la curva) fue de 0.72 (IC_{95%} 0.6-0.9, $p = 0.08$), el punto corte para predecir mortalidad fue de 2.7, con una sensibilidad del 100%, especificidad del 66 %, un valor predictivo positivo de 41.6 % y un valor predictivo negativo de 100%. ($p = 0.007$) (Tabla 4)

- **SOFA:** El AUC (área bajo la curva) fue de 0.75 (IC_{95%} 0.52 -0.98, $p = 0.08$), con un punto de corte 8.5, una sensibilidad del 80% y sensibilidad 67 %, valor predictivo positivo 36 % y un valor predictivo negativo del 93 %. ($p = 0.05$). (Tabla 6)

Tabla 6. Curva ROC para predecir mortalidad con diversas escalas de pacientes con estado de choque de la Unidad de Cuidados Intensivos Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Variable	AUC	IC ₉₅ %	<i>Punto de corte</i>	<i>*p</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>VP</i> <i>P</i>	<i>VPN</i>	<i>*p</i>
Indice mitocondrial	0.72	0.6a 0.9	2.7	0.08	100 %	66 %	41.6 %	100 %	0.007
SOFA	0.75	0.52a 0.98	8.5	0.08	80%	67%	36 %	93%	0.05

DISCUSIÓN

El diagnóstico de hipoxia tisular global en el paciente críticamente enfermo es de reelevancia clínica, por lo que se cree que al no ser reconocida ni tratada a tiempo contribuye al desarrollo de falla orgánica múltiple y muerte. Por lo que se ha considerado que la diferencia de la presión CO₂ arterial y venosa sobre la diferencia de los contenidos arterial y venosa de O₂ [$\Delta PCO_2 / \Delta CavO_2$ (Índice Mitocondrial)] está relacionado como un marcador de metabolismo anaerobio global. (Mallat, J., Lemyze, M., Meddour, M., Pepy, F., Gasan, G., Barrailler, S., Durville, E., Temime, J., Vangrunderbeeck, N., Tronchon, L., & Vallet, B. 2016). Demostrado tanto en el estudio de Monnet et al. y Mallat & Cols., que el índice mitocondrial es un marcador confiable de anaerobismo global en un periodo temprano en pacientes con choque séptico. Aunque estudios como el de Mallat & Cols, describen que la hiperlactatemia no siempre debe de considerarse como un reflejo de hipoxia tisular, el estudio de ANDROMEDA SHOCK, que hace referencia a la hiperlactatemia, perfusión periférica (llenado capilar) y reanimación dirigida, el cual tuvo una relación con la normalización del llenado capilar en pacientes con choque, por lo que en nuestro estudio quiso demostrar si existía una correlación entre los pacientes con hiperlactetemia, el llenado capilar y el índice mitocondrial, buscando que el llenado capilar prolongado fuera un marcador de hipoperfusión e hipoxia tisular como reflejo de un índice mitocondrial alterado, sin embargo no se encontró una correlación entre el índice mitocondrial y el llenado capilar.

A diferencia del estudio realizado por Teboul, Vicent (2002) en el cual determinaron un valor corte óptimo de 1.4 del índice mitocondrial ($\Delta PCO_2 / \Delta CavO_2$) para predecir la presencia de hiperlactatemia con una sensibilidad del 79 %, especificidad del 84 % con un valor predictivo positivo de 86 % y un valor predictivo negativo del 80 %, nuestro estudio demostró que un valor corte umbral de 2.7 $\Delta PCO_2 / \Delta CavO_2$ (índice mitocondrial) parece ser un marcador confiable para mortalidad con una sensibilidad del 100%, especificidad del 66 %, valor predictivo positivo de 41.6 % y un valor predictivo negativo de 100%.

CONCLUSIÓN

No se encontro correlación entre llenado capilar prolongado (>3 segundos) y el índice mitocondrial anormal (> 1.4) en pacientes con hiperlactatemia en estado de choque. El uso de vasopresor no afecto el tiempo en el llenado capilar.

El valor corte del índice mitocondrial fue 2.7, parece ser un marcador confiable para mortalidad, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 66 %.

LIMITACIONES

El estudio tiene varias limitaciones, entre ellas y la más importantes fue el número de pacientes reclutados durante el tiempo planeado para el estudio, por lo que puede existir un sesgo en los resultados. En segundo lugar, dado que se utilizo sangre venosa y no mixta, existe la posibilidad de que no hayamos estimado la oxigenación global de todos los órganos, y en último lugar, la relación entre el la pCO₂ y CavO₂, depende de varios factores, como la SO₂, pH arterial, temperatura y concentraciones de hemoglobina, por ende dicho resultado puede ser no lineal al momento que existan parametros anormales.

BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alegría, L., Teboul, J., Cecconi, M., & Ferri, G. (2019). *Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral*.
<https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>

Backer, D. De, & Foulon, P. (2019). *Minimizing catecholamines and optimizing perfusion*. 23(Suppl 1), 1–7.

Bakker, J. (2019). *Perspectives on perfusion monitoring in septic shock after the ANDROMEDA-SHOCK trial* *Perspectivas sobre la monitorización de la perfusión en el choque séptico tras el ensayo ANDROMEDA-SHOCK*. 43(9), 578–581.

Cecconi, M., & Pinsky, M. R. (2014). *Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring . Task force of the European Society of Intensive Care Medicine*. 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>

De Backer, D., Ortiz, J. A., & Salgado, D. (2010). Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Current Opinion in Critical Care*, 16(3), 250–254. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283383621>

et al Lon S. Schneider, M. D. (2015). 需要引用的霍奇金第二肿瘤 new England Journal. *New England Journal of Medicine*, 2006, 687–696.

Ford, H., Systems, H., & Re-, C. W. (2001). *The New England Journal of Medicine EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK*. 345(19), 1368–1377.

Harrison, D. A., Ph, D., Sadique, M. Z., Ph, D., Grieve, R. D., Ph, D., Jahan, R., Harvey, S. E., Ph, D., Bell, D., Bion, J. F., Coats, T. J., Singer, M., Young, J. D., Rowan, K. M., Ph, D., & Trial, P. (2015). *Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic*

Shock. 1–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>

Hernandez G, Toscon Ospina GA, Diamani LP (2019). Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status Vs Serum Lactate levels on 28 day mortality among patients with septic Shock. *JAMA* 2019;321(7):654-664

Investigations, C., Edul, V. S. K., Enrico, C., Laviolle, B., Vazquez, A. R., Ince, C., & Dubin, A. (2012). *Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock**. 40(5), 1443–1448. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823dae59>

Jansen, T. C., Van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleeswijk Visser, S. J., Van Der Klooster, J. M., Lima, A. P., Willemsen, S. P., & Bakker, J. (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), 752–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>

Jansen, T. C., Van Bommel, J., Schoonderbeek, F. J., Sleeswijk Visser, S. J., Van Der Klooster, J. M., Lima, A. P., Willemsen, S. P., & Bakker, J. (2010). Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(6), 752–761. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1918OC>

Jones, A. E., Shapiro, N. I., Trzeciak, S., Arnold, R. C., Claremont, H. A., & Kline, J. A. (2015). *Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy*. 303(8), 739–746.

Jonge, J. De, Visser, S. S., & Voorbeijtel, J. (2014). *Microvascular Perfusion as a Target for Fluid Resuscitation in Experimental Circulatory Shock**. 42(2). <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a63fbf>

Kompanje, E. J. O., Jansen, T. C., Van Der Hoven, B., & Bakker, J. (2007). The first demonstration of lactic acid in human blood in shock by Johann Joseph Scherer (1814-1869) in January 1843. *Intensive Care Medicine*, 33(11), 1967–1971.

<https://doi.org/10.1007/s00134-007-0788-7>

Lactate, B. (1961). *Clinical Studies Resting. June.*

Mallat, J., Lemyze, M., Meddour, M., Pepy, F., Gasan, G., Barrailler, S., Durville, E., Temime, J., Vangrunderbeeck, N., Tronchon, L., & Vallet, B. (2016). Ratios of central venous to arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Annals of Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0110-3>

Marik, P., & Bellomo, R. (2015). *A rational approach to fluid therapy in sepsis*. 1–11. <https://doi.org/10.1093/bja/aev349>

Mekontso-dessap, A., & Richard, C. (2002). *Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients*. 272–277. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1215-8>

Nguyen, H. B., Rivers, E. P., Knoblich, B. P., Jacobsen, G., Muzzin, A., Ressler, J. A., & Tomlanovich, M. C. (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine*, 32(8), 1637–1642. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7>

R Rimachi 1, F Bruzzi de Carvahlo,C Orellano-Jiménez,F Algodón,J L Vicente,D De Backer (2012). Lactate/Pyruvate Ratio as a Marker of Tissue Hypoxia in Circulatory and Septic Shock. *Anaesthesia and Intensive Care*. <http://doi.org/10.1177/0310057X1204000307>

Sakr, Y., Reinhart, K., Vincent, J. L., Sprung, C. L., Moreno, R., Ranieri, V. M., De Backer, D., & Payen, D. (2006). Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Critical Care Medicine*, 34(3), 589–597. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000201896.45809.E3>

Shankar-Hari, M., Phillips, G. S., Levy, M. L., Seymour, C. W., Liu, V. X.,

Deutschman, C. S., Angus, D. C., Rubenfeld, G. D., & Singer, M. (2016). Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 315(8), 775–787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>

Sivayoham, N., Rhodes, A., & Jaiganesh, T. (2009). *Outcomes from implementing early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock : a 4-year observational cohort study*. 235–240. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e32834bbea6>

Vincent, J. L., Cecconi, M., & Backer, D. De. (2020). The fluid challenge. *Critical Care*, 1–3. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03443-y>

Vincent, J., & Backer, D. De. (2013). *Circulatory Shock*. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>

Vincent, J., & Backer, D. De. (2005). *Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis*. 9–12. <https://doi.org/10.1186/cc3748>

Weinberg, J. A., & Patel, R. P. (2016). Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Red blood cell transfusion and its effect on microvascular dysfunction in shock states. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 30(4), 491–498. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.10.005>