

Utilidad de las medidas derivadas de la presión parcial de CO₂ en pacientes adultos sometidos cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

Exploratory systematic review: Usefulness of the measures derived from the partial pressure of CO₂ in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass

Laura Illescas¹, Eduardo Kohn², Juan P. Bouchacourt³, Fiorella Cavalleri⁴, Javier Hurtado⁵, Juan Riva⁶

ABSTRACT

Background: In critical patients, it has been proposed to measure the parameters derived from partial CO₂ pressures as indicators of adequate peripheral perfusion and tissue oxygenation. Its use in cardiac surgery (CC) with extracorporeal circulation (CPB) is not yet elucidated. **Primary objective:** To determine the utility of $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ and the quotient $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{a-v} \text{O}_2$ as indicators of cardiac output and anaerobic metabolism. As a secondary objective: to study the prognostic value of both, in adult patients undergoing CC with CPB. **Methods:** A literature search was carried out on: PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO, COCHRANE and on the SCIENCE DIRECT website. 12 original articles were selected. **Results:** 7 studies analyzed the $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ and 2 the quotient $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{a-v} \text{O}_2$. There was no relationship between these variables with the cardiac output, $S_v \text{O}_2$, $S_{vc} \text{O}_2$ and lactate or this was statistically very weak, so its clinical relevance was questionable. 7 studies analyzed the prognostic value $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ and/or $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{a-v} \text{O}_2$ in terms of postoperative complications and/or morta-

Key words:

Cardiac surgery, carbon dioxide, central venous - arterial carbon dioxide difference

¹ MD. Prof. Adjunta de Anestesiología.

² MD. Ex Prof. Agregado de Anestesiología.

³ PhD. Prof. Agregado de Anestesiología

⁴ Lic. Economía. Prof. Adjunta. Departamento de Medicina Preventiva y Social.

⁵ MD. Prof. Director del Departamento de Fisiopatología.

⁶ MD. Prof. Director del Departamento de Anestesiología.

Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintelas Facultad de Medicina. Universidad de la República del Uruguay. Avenida Italia s/n.

Fecha de recepción: 24 de abril de 2019

Fecha de aceptación: 12 de agosto de 2019

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5497-6242>

Correspondencia:

Juan Riva

juanrivafortunato@gmail.com

lity, finding contradictory results. The selected studies had a high risk of bias due to the types of studies and their methodological differences. **Conclusion:** There is not enough evidence to support that the $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ and/or the $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{a-v} \text{O}_2$ are reliable indicators of cardiac output or tissue oxygenation as well as postoperative evolution in adult patients undergoing CC with CPB. It requires a better understanding of the pathophysiological events that occur in this type of surgery.

RESUMEN

Antecedentes: En pacientes críticos ha sido propuesta la medida de los parámetros derivados de las presiones parciales de CO₂ como indicadores de una adecuada perfusión y oxigenación tisular. Su utilización en cirugía cardíaca (CC) con circulación extracorpórea (CEC) no está aún dilucidada. **Objetivo primario:** Determinar la utilidad del $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ y del cociente $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$ como indicadores de gasto cardíaco y metabolismo anaeróbico. Como objetivo secundario: el valor pronóstico de ambos, en pacientes adultos sometidos a CC con CEC. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en: PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO, COCHRANE y en el sitio Web de SCIENCE DIRECT. Fueron seleccionados 12 artículos originales. **Resultados:** En 7 estudios se analizó el $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ y en 2 el cociente $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$. No existió relación entre estos y el gasto cardíaco, S_vO₂, S_{vc}O₂ y el lactato o esta fue estadísticamente muy débil por lo que su relevancia clínica fue cuestionable. Siete estudios analizaron el valor pronóstico $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ y/o el $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / (C_{(a-v)} \text{O}_2)$ en cuanto a complicaciones postoperatorios y/o mortalidad, encontrando resultados contradictorios. Los estudios seleccionados tuvieron un alto riesgo de sesgo por los tipos de estudios y por sus diferencias metodológicas. **Conclusión:** No existe evidencia suficiente que permita sostener que la $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ y/o el $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / (C_{(a-v)} \text{O}_2)$ sean indicadores confiables de gasto cardíaco y/o de perfusión periférica así como de la evolución postoperatoria en pacientes adultos sometidos a CC con CEC. Se requiere una mejor comprensión de los acontecimientos fisiopatológicos que suceden en este tipo de cirugías.

Palabras clave:

Cirugía cardíaca, dióxido de carbono, diferencia veno-arterial de dióxido de carbono

Introducción

La cirugía cardíaca (CC) sigue siendo un procedimiento considerado mayor debido a su alta morbimortalidad[1]. Una diferencia sustancial con otras cirugías es la utilización de circulación extracorpórea (CEC) con sus consecuencias sobre diferentes sistemas[2] especialmente el cardiovascular[3]. Esto ha llevado a estudiar diferentes estrategias centradas en mejorar la disponibilidad de oxígeno (DO₂) y su utilización en la periferia[4],[5]. Estas incluyen[6],[7] entonces la combinación de marcadores hemodinámicos sistémicos como el índice cardíaco (IC), presión arterial, presión venosa central junto a los de perfusión periférica como saturación de sangre venosa mezclada (S_vO₂), saturación de O₂ de la vena cava superior (S_{vc}O₂) y lactato.

Estos indicadores presentan limitaciones sea vinculadas al balance riesgo/beneficio, como sucede con el catéter en la arteria pulmonar y las medidas derivadas de él (IC, S_vO₂), o por el tipo de cirugía que afecta de diferente forma a estos marcadores (lactato, S_{vc}O₂)[8]-[11].

En el área de la medicina crítica se ha propuesto que la utilización de las medidas derivadas de las presiones parciales de CO₂ (pCO₂) son útiles para evaluar la perfusión sistémica y la utilización de oxígeno en la periferia, siendo incorporadas a las guías de resucitación en pacientes con sepsis y shock séptico[12]-[17]. Su aplicación en CC con CEC, presenta características especiales que afectan las variables que regulan la producción y transporte de CO₂[18],[19] por lo que los hallazgos en pacientes críticos no son extrapolables. Las medidas propuestas son las siguientes: 1)

la diferencia entre la pCO_2 de la sangre venosa y la arterial ($\Delta p_{v-a} CO_2$) que permitiría detectar alteraciones del flujo sistémico y 2) el cociente entre $\Delta p_{v-a} CO_2$ y la diferencia de contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la venosa ($C_{(a-v)} O_2$) que podría estimar el estado de oxigenación tisular.

Determinantes de la PCO_2

El CO_2 se produce por la oxidación de lípidos y carbohidratos para la producción de compuestos de alta energía. A nivel del citosol, estos sustratos de energía en reacción con el O_2 formarán compuestos de alta energía (ATP) y piruvato. Este último, dentro de la mitocondria, entrará en el ciclo de Krebs y será responsable de la VCO_2 en forma aeróbica. Cuando existe una disminución crítica de la DO_2 la glucólisis se realizará en forma anaeróbica por lo que el piruvato será desviado a la formación de lactato a nivel del citosol. El bicarbonato, principal amortiguador del lactato, será entonces el determinante de la formación de H_2O y CO_2 (producción anaeróbica). Situación que también puede ser causada por un aumento del VO_2 . Existe un acoplamiento entre VO_2 y la VCO_2 que se expresa en el cociente respiratorio $CR = VCO_2/VO_2$. Este puede verse afectado por alteraciones en la DO_2 (anaerobiosis) como fue analizado previamente, pero también frente a aumentos del metabolismo basal (hipertiroidismo, por ejemplo) sin que esté afectada la DO_2 , pero provocando un aumento adicional de la producción de CO_2 .

Producido el CO_2 este pasará desde la célula a la sangre capilar por difusión pasiva mediante un gradiente de concentración entre ambos compartimentos. El transporte del CO_2 en la sangre se realiza a través de tres formas: 1) **Disuelto en el plasma**, por lo que depende de su solubilidad. Es el determinante de las presiones parciales (PCO_2), siendo fundamental para la entrada o salida desde la sangre. Corresponde al 5-10% del total del CO_2 en sangre arterial; 2) **Unido a proteínas**. La unión del CO_2 a la cadena N-terminal de los aminoácidos es lo que constituye los compuestos carbamínicos, siendo el más importante el unido a la globina de la hemoglobina (Hb). La regulación está determinada fundamentalmente por la forma en que esté unida al O_2 , ya que la Hb reducida aumentará la capacidad de transporte. Corresponderá a un 5% del total; 3) **Bajo forma de bicarbonato**. El CO_2 se combina con agua formando ácido carbónico que rápidamente se disocia en hidrogeniones e iones bicarbonato ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$). Esta reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica

la cual acelera 2.000 veces la conversión de CO_2 en H_2CO_3 . Esta enzima está presente fundamentalmente en los eritrocitos siendo la forma más importante cuantitativamente de transporte de CO_2 en la sangre. Corresponde al 80 a 90%.

Existe una interacción entre el O_2 y el CO_2 que afectará el transporte de este último. A nivel periférico, en la medida que la Hb cede oxígeno, se reduce y aumenta la capacidad de transportar CO_2 . Cuando llega a los pulmones, ocurre lo inverso, la Hb se oxigena, aumenta su acidez y aumenta la capacidad de liberar el CO_2 (efecto Haldane). Al igual que lo que ocurre con el O_2 , existe una relación entre el contenido total de CO_2 (CCO_2) y la PCO_2 (curva de disociación del CO_2 con la hemoglobina), la cual presenta la característica de que en condiciones fisiológicas es cercana a la linealidad. No obstante, puede afectarse de forma diferente por varios factores: concentración de Hb, equilibrio ácido base, efecto Haldane, temperatura, entre otras.

Por último, la eliminación de CO_2 se realizará mediante un gradiente de concentración entre la sangre venosa y el alveolo. La cantidad de CO_2 que llegue al alveolo dependerá de la producción y transporte ya analizados y de la capacidad de difusión a través de la membrana alveolo-capilar. La concentración alveolar de CO_2 estará determinada fundamentalmente por la ventilación alveolar.

$\Delta p_{v-a} CO_2$ como indicador de gasto cardíaco (GC)

Esta interpretación se basa en el principio de Fick, donde la producción total de CO_2 (VCO_2) será igual al producto del GC por la diferencia del contenido veno-arterial de CO_2 . Asumiendo que, en condiciones estables, existe una relación casi lineal entre las pCO_2 y el CCO_2 , sería posible sustituir la diferencia de CCO_2 por la diferencia entre las pCO_2 . Por lo tanto, el $GC = VCO_2 / \Delta p_{v-a} CO_2$ es decir que, existirá una relación lineal inversa entre gasto cardíaco y $\Delta p_{v-a} CO_2$. Su valor normal es de 6 mm Hg aproximadamente, valores superiores reflejarían un enlentecimiento del flujo sistémico que permitiría un mayor tiempo de tránsito de CO_2 en los tejidos, provocando un aumento de la PCO_2 en la sangre venosa ($P_v CO_2$).

$\Delta p_{v-a} CO_2 / (C_{(a-v)} O_2)$ para estimar el metabolismo anaerobio

El cociente respiratorio (CR) es la relación entre VCO_2/VO_2 , mientras que la VCO_2 será igual a $GC \times \Delta p_{v-a} CO_2$, el VO_2 será igual al producto del GC por la diferencia arterio-venosa de oxígeno ($C_{(a-v)} O_2$). De

esta forma el $CR = GC \times \Delta p_{v-a} CO_2 / GC \times C_{(a-v)} O_2$. Al suprimir el GC en ambas partes de la fórmula, el CR será igual $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2$. Se ha sugerido que valores superiores a 1,4 mm Hg/ml indicarían metabolismo anaeróbico. Frente a una disminución de la disponibilidad de O₂ caerán tanto el VO₂ como la producción de CO₂ por lo que, el CR se mantendría dentro de valores normales. Cuando la caída de la DO₂ es "crítica", el VO₂ será dependiente de la DO₂, y por lo tanto, disminuirá al igual que la VCO₂ "aeróbica", por lo que el cociente se mantendrá. Sin embargo, progresivamente existirá un aumento de la VCO₂ desde las vías "anaeróbicas" aumentando entonces la P_vCO₂, la $\Delta p_{v-a} CO_2$ y por consiguiente el cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / (C_{(a-v)} O_2)$. Un valor superior a 1,4 sería entonces indicador de hipoxia tisular.

La cirugía cardíaca con CEC presenta características especiales que afectan la producción y transporte del CO₂ de diferente forma, que incluso persisten una vez finalizada la CEC [18],[20]. Esto plantea dudas con respecto a su aplicación ya que cuestiona los principales supuestos en los que se apoyan estos indicadores. Basados en estas consideraciones nos planteamos como **objetivo principal** analizar la utilidad de la $\Delta p_{v-a} CO_2$ y el $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2$ como indicadores de gasto cardíaco y metabolismo anaeróbico. Como **objetivo secundario** analizamos el valor pronóstico de la $\Delta p_{v-a} CO_2$ y el $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2$, en pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Material y Métodos

Se realizó una revisión sistemática exploratoria [21], siguiendo las directrices de la declaración PRISMA-ScR [22].

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PubMed, EBSCOhost, LILACS, SciELO, COCHRANE y en el sitio Web de SCIENCE DIRECT. La búsqueda de los autores se complementó con otra realizada por un especialista en documentación de la Biblioteca Virtual en Salud del Sindicato Médico del Uruguay.

No hallamos revisiones bibliográficas previas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Seleccionamos revisiones con igual objetivo en pacientes críticos, las cuales fueron analizadas como fuente de información.

Fueron seleccionados artículos originales que correspondieran a procedimientos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, en pacientes adultos, que evaluarán la $\Delta p_{v-a} CO_2$ y el $\Delta p_{v-a} CO_2 / (C_{(a-v)} O_2)$ y las

relacionaran con variables hemodinámicas utilizadas habitualmente en la práctica clínica: índice cardíaco, S_vO₂, S_{vc}O₂, lactato y evolución, incluyendo complicaciones postoperatorias y mortalidad.

No hubo limitaciones con respecto al idioma ni al año de la publicación.

Fueron excluidos los estudios en pacientes pediátricos y/o con cardiopatías congénitas, así como otros tipos de procedimientos quirúrgicos diferentes a la cirugía cardíaca.

Las palabras claves utilizadas fueron las siguientes: cardiac surgical procedures, carbon dioxide, postoperative complications/mortality, cardiopulmonary bypass, central venous oxygen saturation, central venous-to-arterial carbon dioxide difference, mixed venous to arterial carbon dioxide difference, cardiac index. En una primera etapa se utilizaron múltiples términos combinados por el operador OR.

La selección de los artículos fue realizada por dos autores en primera instancia en forma independiente. En caso de discrepancias se consultó a un tercer revisor y se decidió su inclusión o no por consenso. El procedimiento se realizó de la siguiente forma: en primer lugar, se analizaron los títulos y resúmenes de los artículos que correspondieron a la búsqueda seleccionando aquellos que cumplieran los criterios antes señalados. Se procedió a obtener los artículos completos. Luego se realizó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

La obtención de datos se realizó mediante un formulario pre-establecido en el que constaba: año, objetivo y tipo de estudio (prospectivo/retrospectivo, descriptivo/analítico), análisis estadístico realizado, número de pacientes, lugar de extracción de la muestra de sangre, tipo de cirugía cardíaca, resultados y conclusiones en cuanto a asociación con valores gasométricos, hemodinámicos, complicaciones postoperatorias y mortalidad.

Resultados

Se hallaron 200 resúmenes de estudios de acuerdo a las palabras claves establecidas. Luego de revisados se seleccionaron 33 para su lectura completa. De ellos se excluyeron 18 artículos que incluían diferentes tipos de pacientes (sepsis, cirugía general, etc.). Por consenso entre 3 autores se excluyó el estudio de Cavalieri [20] dado que su objetivo fue evaluar cómo se afecta la capacidad de transporte de CO₂ durante la CEC, pero no cumplía con los objetivos de la revisión. Dos estudios que cumplían los principales objetivos

fueron descartados ya que estudiaban pacientes pediátricos[23],[24].

Por consenso se decidió incluir el estudio de Pölonen[5]. Si bien su objetivo principal no fue el análisis del $\Delta p_{v-a}CO_2$, en sus resultados lo describe frente a modificaciones del IC (Figura 1).

Luego de la lectura completa fueron seleccionados 12 artículos que se presentan en la Tabla 1.

Utilidad de la $\Delta p_{v-a}CO_2$ y del $\Delta p_{v-a}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ como indicadores de gasto cardíaco y/o metabolismo anaeróbico

De los estudios seleccionados, 8 analizaron la utilidad de éstos como indicadores de gasto cardíaco y/o metabolismo anaeróbico [5],[25]-[31]. En otros 5 se investigó la correlación del $\Delta p_{v-a}CO_2$ con las medidas utilizadas habitualmente para evaluar gasto cardíaco y perfusión periférica (IC, S_vO_2 , $S_{vc}O_2$ y lactato). Ariza y cols.[25], hallaron correlación significativa entre $\Delta p_{v-a}CO_2$ y gasto cardíaco $r = -0,37$, $p \leq 0,01$ y lactato $r = -0,3$ $p \leq 0,05$. Esto coincidió con otros autores donde $\Delta p_{v-a}CO_2$ mostró correlación significativa positiva con lactato ($r = 0,26$) y negativa con S_vO_2 ($r = -0,35$) e IC ($r = -0,27$)[26]. Los resultados de Guinot y cols.[27], mostraron que el $\Delta p_{v-a}CO_2$ se correlacionó significativamente con el lactato ($r = 0,22$) y $Sat_{vc}O_2$ ($r = -0,43$). Por el contrario Heinze y cols. (28) informan una correlación no significativa entre $\Delta p_{v-a}CO_2$ e IC

($r^2 = 0,03$), S_vO_2 ($r^2 = 0,007$) y lactato ($r^2 = 0,000$). En su análisis agregan un estudio de concordancia entre $\Delta p_{v-a}CO_2$ obtenido de la sangre venosa mezclada y la de la vena cava superior cuyos resultados muestran una correlación significativa pero con límites de concordancia de 6,7 mm Hg y un porcentaje de error de 115%. En igual sentido Cavaliere y cols.[29], encuentran que el $\Delta p_{v-a}CO_2$ no se correlacionó significativamente con: IC ($r = 0,24$), S_vO_2 ($r = 0,19$), ni el lactato ($r = 0,30$). Habicher y cols.[30] estudiaron 4 pacientes que asocian $S_{vc} \geq 70\%$ con $\Delta p_{v-a}CO_2$ mayor a 8 mm Hg, considerándolos inadecuadamente reanimados durante el postoperatorio, y los compara con 21 pacientes que presentan $\Delta p_{v-a}CO_2$ menor a 8 mm Hg. Los primeros presentaron valores significativamente mayores de lactato ($p \leq 0,01$) y más bajos de S_vO_2 ($p = 0,01$). El IC no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,06$). Por último Pölonen[5] informa que en un grupo de pacientes donde se realizó tratamiento guiado por objetivos, hubo un incremento significativo del IC, menores valores de lactato y mayores de S_vO_2 . Sin embargo, $\Delta p_{v-a}CO_2$ se incrementó significativamente en el mismo período.

En 2 estudios se analiza el gradiente $\Delta p_{v-a}CO_2/C_{(a-v)}O_2$ con resultados diferentes. Wei Du[31] valora si este es capaz de predecir la respuesta de aumento del VO_2 frente al aumento de la DO_2 , y por tanto, estimar la situación del metabolismo anaerobio. Duran-

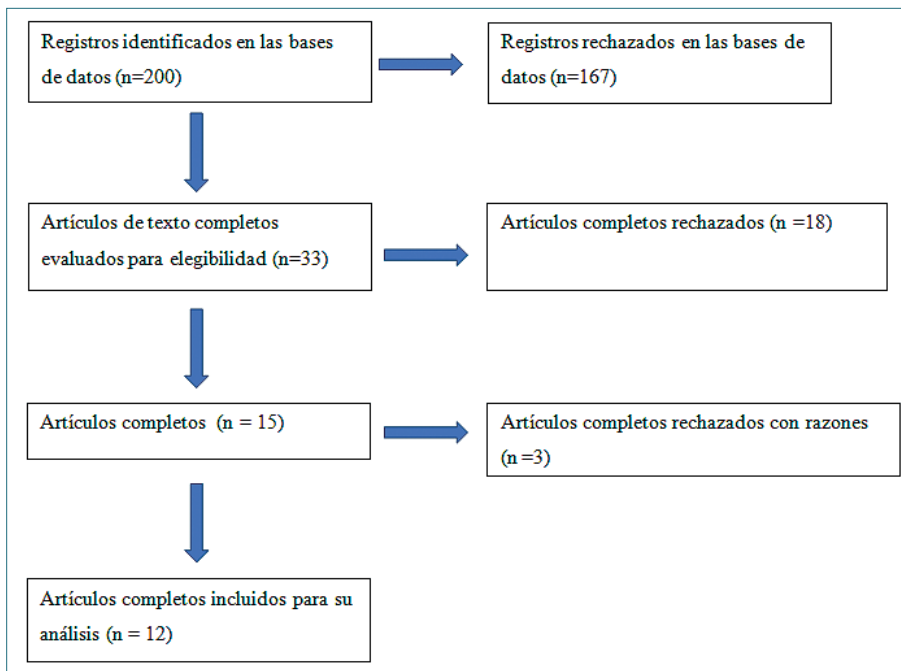


Figura 1. Diagrama de flujo de trabajos incluidos.

te el postoperatorio inmediato (6 horas), a aquellos pacientes considerados como subreanimados por poseer hiperlactacidemia (lactato > 2 mmol/L) con S_{vc}O₂ normal (> 60,8%), se les realizó un tratamiento con el objetivo de aumentar la DO₂. Este consistió en diferentes estrategias de reanimación en base a fluidos y/o sangre, y/o drogas, considerando a aquellos en que la DO₂ cambió más de un 10%, como respondedores al tratamiento. A este grupo de respondedores a su vez se los dividió en 2 grupos de acuerdo a como se modificaba el VO₂ 1) en los que aumentaba y 2) en los que se mantenía incambiado. Finalmente, analiza los valores de varias variables en los registros basales para identificar cuál de ellos fue capaz de predecir este grupo de pacientes que respondió al tratamiento con un aumento del VO₂. De todos ellos el cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2 \geq 1,6$ mm Hg/ml fue capaz de hacerlo con una sensibilidad de 68,8%, una especificidad de 87,5% y un área bajo la curva de $0,77 \pm 0,10$ (p = 0,032). El resto de las variables incluyendo $\Delta p_{v-a} CO_2$ no fueron capaces de hacerlo. De esta forma concluye que el cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2$ es un indicador de metabolismo anaeróbico y que será capaz de responder a un tratamiento dirigido con una mejor utilización del O₂. Abou-Arab O[32] evalúa el cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / (C_{(a-v)} O_2)$ como un indicador predictivo de modificaciones del VO₂ frente al desafío de volumen. No encuentran correlación estadísticamente significativa con el lactato (r = 0,052 p = 0,587), ni que sea predictor de las modificaciones del VO₂ frente al desafío de volumen, con un área bajo la curva de 0,53 (0,4-0,65) y p = 0,71.

Valor pronóstico $\Delta p_{v-a} CO_2$ y/o el $\Delta p_{v-a} CO_2 / (C_{(a-v)} O_2)$

Para Cavaliere y cols[29] los pacientes con $\Delta p_{v-a} CO_2$ mayor a 7 mm Hg durante el postoperatorio inmediato presentaron mayor frecuencia de complicaciones (52% versus 11% p ≤ 0,05). Estas incluyeron: falla cardíaca, arritmias cardíacas, elevación de la creatinemia, ictericia y prolongación de la ventilación mecánica. Otros autores[33] encuentran, mediante análisis de multivariante, que $\Delta p_{v-a} CO_2$ a las 2 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fue el único biomarcador independientemente asociado a complicaciones mayores, no así para el resto de los tiempos de medida dentro del primer día de postoperatorio. El cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / C_{(a-v)} O_2$ fue similar entre grupos y no se asoció a complicaciones postoperatorias. Los 4 pacientes analizados por Habicher[30] que asociaban S_{vc} ≥ 70% con $\Delta p_{v-a} CO_2$ mayor a 8 mm Hg presentaron mayores complicaciones cardiovasculares (p = 0,02).

Tabla 1. Estudios que analizan los valores derivados de la pCO₂ con variables hemodinámicas y de evolución

Autor	Objetivo	Tipo estudio (n)	Tipo de cirugía	Valores normales/ Muestra venosa	Tiempo del estudio	Relación con variables hemodinámicas	Morbilidad	Mortalidad
Ariza 1991[23]	1. Evaluar la adecuación de la perfusión tisular en el postoperatorio comparando los datos hemodinámicos con los niveles de lactato plasmático 2. Evaluar el $\Delta p_{v-a} CO_2$ como indicador de perfusión periférica deficiente	Prospectivo observacional (n = 10)	RVM, SV, CA. Todas con CEC. Hipotermia moderada (23 -30° C)	No informa/sangre venosa mezclada	Intraoperatorio (luego de la inducción anestésica). Postoperatorio hasta 18 h	El análisis de regresión mostró correlación negativa entre $\Delta p_{v-a} CO_2$ y GC (r = -0,37, p ≤ 0,01), $\Delta p_{v-a} CO_2$ y lactato(r = -0,3 p ≤ 0,05)	NR	NR

Cavaliere 1996[29]	<p>1. Evaluar el Δp_{v-a} CO₂ y relacionarlo con parámetros comúnmente utilizados en situaciones críticas</p> <p>2. Evaluar el Δp_{v-a} CO₂ con la tasa de complicaciones postoperatorias</p>	<p>Prospectivo observacional (n = 30)</p>	<p>RVM. Todas con CEC. Hipotermia moderada (29-32°C)</p>	<p>Δp_{v-a} CO₂ ≤ 7 mmHg/ sangre venosa mezclada</p>	<p>Postoperatorio (30 minutos)</p>	<p>Δp_{v-a} CO₂ no se correlaciona con: IC (r = 0,24), SVO₂ (r = 0,19) ni lactato (r = 0,30)</p>	<p>NR</p> <p>Δp_{v-a} CO₂ > 7 mmHg presentó más complicaciones (11 vs 52%, p = 0,04). Complicaciones fueron: shock cardiogénico, arritmias que requirieron tratamiento, ventilación mecánica mayor a 24 h, creatinina plasmática > 2 mg/dl, ictericia</p>
Pölonen 2000[5]	<p>Evaluar si el incremento de la DO₂ después de la CC acorta la estancia hospitalaria y en UC</p>	<p>Prospectivo controlado intervencionista. Intervención: mantener la SVO₂ mayor a 70% y el lactato por debajo de 2 mmol/l (n = 393)</p>	<p>RVM, SV, combinados y reparación ventricular. Todas con CEC. No informa temperatura</p>	<p>No informa/sangre venosa mezclada</p>	<p>Intraoperatorio (luego de la inducción anestésica). Postoperatorio hasta 8 h</p>	<p>Δp_{v-a} CO₂ no hubo diferencia entre los grupos (análisis de varianza para medidas repetidas)</p>	<p>NR</p>
Denault 2001[34]	<p>Estudiar la relación entre Δp_{v-a} CO₂ elevada y separación difícil de CEC</p>	<p>Prospectivo observacional (n = 53)</p>	<p>RVM, SV, CA, combinados. Hipotermia moderada a severa (21-34°C)</p>	<p>Δp_{v-a} CO₂ < 4-6 mmHg/no informa</p>	<p>Preoperatorio e intraoperatorio</p>	<p>NR</p> <p>Δp_{v-a} CO₂ > 6 mmHg pre bypass predictor de separación difícil de CEC (p = 0,036)</p>	<p>NR</p> <p>Mayor mortalidad en pacientes con separación difícil de CEC (p = 0,039)</p>

Takami 2005[26]	Determinar el significado clínico del aumento del $\Delta P_{v-a} CO_2$	Prospectivo observacional (n = 140)	RVM, SV, CA; combinados. Cirugía urgente y emergencia. Hipotermia profunda con paro circulatorio (17 pacientes), resto hipotermia moderada (34 °C)	$\Delta P_{v-a} CO_2 < 7$ mmHg/ sangre venosa mezclada	Postoperatorio única muestra al arribo a UCI	$\Delta P_{v-a} CO_2$ correlación positiva con: tiempo de clampeo de CEC (r = 0,22), tiempo y lactato (r = 0,26). Correlación negativa de $\Delta P_{v-a} CO_2$ con SvO ₂ (r = -0,35) e IC (r = -0,27)	NR
Heinze 2011[28]	1. Estudiar la concordancia entre $\Delta P_{v-a} CO_2$ y $\Delta P_{v-c-a} CO_2$ 2. Explorar la relación $\Delta P_{v-a} CO_2$ y parámetros de perfusión tisular	Retrospectivo (n = 25)	RVM. Todas con CEC. Hipotermia moderada (32° C)	No informa/sangre venosa mezclada y vena cava superior	Intraoperatorio antes de CEC y postoperatorio hasta 6 h de CEC	No hay concordancia entre $\Delta P_{v-a} CO_2$ y $\Delta P_{v-c-a} CO_2$. No hay asociación entre $\Delta P_{v-a} CO_2$ /IC (r2 = 0,03), $\Delta P_{v-a} CO_2$ /SvO ₂ (r2 = 0,007) y $\Delta P_{v-a} CO_2$ /lactato (r2 = 0,000)	NR
Habicher 2015[30]	Evaluar la utilidad del $\Delta P_{v-a} CO_2$ como índice de perfusión periférica en pacientes con SvCO ₂ mayor 70%	Retrospectivo (n = 59)	RVM electivas con CEC. Hipotermia moderada (32° C)	$\Delta P_{v-a} CO_2 < 8$ mmHg/ vena cava superior	Postoperatorio hasta las 18 h	4 pacientes con SvCO ₂ >70% y $\Delta P_{v-a} CO_2 > 8$ mmHg tuvieron SvO ₂ menor (p = 0,01), lactato significativamente mayor (p = 0,01)	NR $\Delta P_{v-a} CO_2$ mayor a 8 presentó más complicaciones postoperatorias (p = 0,02). Complicaciones: Bejo IC < 2,5, nuevas arritmias, isquemia, neurológicas, falla respiratoria y renales

Wei Du 2015[31]	Establecer si el cociente $\Delta p_{v-a} CO_2/C_{(v-a)}O_2$ predice la respuesta a la reanimación aumentando la DO ₂	Prospectivo observacional (n = 72)	RVM, SV, endarterectomía pulmonar, resección tumor cardíaco con CEC/no informa temperatura	No informa/vena cava superior	Postoperatorio hasta 6 h	Cociente $\Delta p_{v-a} CO_2/C_{(v-a)}O_2 \geq 1,6$ mmHg/ml predice una mejora en el VO ₂ cuando la DO ₂ aumenta >10% (p = 0,032).	NR
Morel 2016[43]	1. Comparar la disfunción orgánica de acuerdo al score de SOFA entre los pacientes con alto y bajo $\Delta p_{v-a} CO_2$ 2. Comparar la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad entre ambos grupos	Retrospectivo (n = 220)	Cirugía cardíaca electiva con CEC/no informa temperatura	$\Delta p_{v-a} CO_2 < 6$ mmHg/ sangre venosa mezclada y vena cava superior	Postoperatorio 4 mediadas, hasta las 48 h	Correlación: $\Delta p_{v-a} CO_2/C_{(v-a)}O_2 r2 = 0,159$ $\Delta p_{v-a} CO_2/SvcO_2 r2 = 0,128$ p < 0,0001	SOFA > en grupo con bajo/mortalidad hospitalaria p = 0,05 $\Delta p_{v-a} CO_2$ bajo/mortalidad = 0,015, 6 meses p = 0,004 respectivamente
Guinot 2017[27]	1. Determinar la asociación entre $\Delta p_{v-a} CO_2$ y complicaciones postoperatorias 2. Describir la evolución en el tiempo del $\Delta p_{v-a} CO_2$ y su asociación con variables de perfusión	Prospectivo, observacional (n = 396)	RVM, SV, CA, combinados. No informa temperatura	$\Delta p_{v-a} CO_2 < 6$ mmHg/ vena cava	Postoperatorio 2 medidas	Correlación positiva débil $\Delta p_{v-a} CO_2$ / lactato (r = 0,22; p < 0,001) Correlación negativa con $\Delta p_{v-a} CO_2$ / ScvO ₂ (r = -0,43; p < 0,0001)	Sin diferencias significativas en la tasa de mortalidad entre los grupos

Abud Arab 2018[32]	Evaluar la capacidad del cociente $\Delta p_{v-a} CO_2$ para predecir el aumento del VO_2 frente a una carga de volumen	Prospectivo observacional (n = 105)	RVM, SV, CA, combinados con CEC. No informa temperatura	No informa valor normal/vena cava	Postoperatorio no informa extensión	El cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / C(a-v)O_2$ no fue capaz de predecir cambios del VO_2 frente a una carga de volumen (p = 0,71).	NR	NR
Moussa 2019[33]	1. Determinar la habilidad del $\Delta p_{v-a} CO_2$ y del cociente $\Delta p_{v-a} CO_2 / C(a-v)O_2$ como predictor de complicaciones postoperatorias mayores 2. Comparar el valor predictivo de todos los biomarcadores (lactato, SvO_2 , derivados del PCO_2) para complicaciones mayor y mortalidad	Prospectivo observacional (n = 330)	RVM, SV, CA y combinados, con CEC. No informa temperatura	$\Delta p_{v-a} CO_2 < 6 mmHg$ / Sangre venosa mezclada y vena cava superior	Postoperatorio hasta 24	NR	$\Delta p_{v-a} CO_2$ correlación significativa: la mortalidad hospitalaria ni de H2)/complejaciones postoperatorias mayores (p = 0,134 y 0,038)	NR

NR = No reporta; RVM = revascularización miocárdica; SV = sustitución valvular; CA = cirugía de aorta; CEC = circulación extracorpórea; $SvCO_2$ = saturación venosa central de oxígeno; SvO_2 = saturación venosa mezclada de oxígeno; DO_2 = disponibilidad de oxígeno; VO_2 = consumo de oxígeno; UCI = unidad de cuidados intensivos; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; GC = gasto cardíaco; C = índice cardíaco.

En un enfoque diferente Denault y cols[34] evalúan la incidencia de valores elevados de $\Delta p_{v-a} CO_2$ (mayores a 4-6 mm Hg) y su relación con las dificultades en la separación del paciente de la CEC. En el análisis multivariado identifican la $\Delta p_{v-a} CO_2$ pre *bypass* elevada como predictor de separación dificultosa (p = 0,03). A su vez este grupo presentó mayor estancia en UCI, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (p = 0,022, p = 0,04 y p = 0,036 respectivamente).

Por el contrario, otros estudios no confirman estos resultados. Guinot y cols.[27], concluyen que el $\Delta p_{v-a} CO_2$ no se asocia con: complicaciones postoperatorias, mortalidad, score de SOFA ni estancia en la UCI. Morel y cols.[35], comparan, durante el postoperatorio, pacientes con $\Delta p_{v-a} CO_2$ menor a 6 mm Hg contra los que presentaban valores mayores o iguales a 6 mm Hg. Sorpresivamente los primeros presentaron peor pronóstico, con índice de SOFA a las 24 horas más alto (p = 0,01) y mayor mortalidad hospitalaria y a los 6 meses (p = 0,004 y p = 0,05 respectivamente). Por último Pölonen[5] encuentra que en un grupo de pacientes bajo tratamiento guiado por objetivos, la morbilidad fue menor así como la estancia hospitalaria (p ≤ 0,01 y ≤ 0,05 respectivamente), sin embargo, el $\Delta p_{v-a} CO_2$ no mostró diferencias significativas entre los grupos.

La mayoría de los estudios fueron prospectivos y observacionales destacándose un ensayo clínico. Todos correspondieron a CC con CEC, el tipo de cirugía fue variable, en 7 incluyeron todo tipo de cirugía cardíaca con CEC, 3 corresponden a revascularización miocárdica (RVM) y 2 no informan el tipo de cirugía. La temperatura utilizada para los procedimientos no fue uniforme incluyéndose desde hipotermia moderada a profunda.

En cuanto a los métodos el tamaño muestral mostró una amplia dispersión, entre 10 y 396 pacientes. El punto de corte para considerar un valor normal de $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ también fue variable (entre 4 mm Hg y 8 mm Hg), así como el sitio de extracción de la muestra de sangre venosa para su cálculo ($S_{vc} \text{O}_2$ y/o $S_v \text{O}_2$).

El tipo de complicaciones postoperatorias fue informado, aunque varió en cada estudio desde las preestablecidas a las registradas de acuerdo a su aparición.

La extensión en el tiempo de los estudios fue desde el análisis durante el intraoperatorio hasta 48 horas de postoperatorio.

Discusión

De acuerdo a la bibliografía analizada tanto la $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ como el cociente de $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{(a-cv)} \text{O}_2$ no deben ser utilizados como indicadores de gasto cardíaco y/o metabolismo anaeróbico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Los estudios no encuentran correlación estadísticamente significativa o, en aquellos que sí la encuentran, las correlaciones fueron débiles para justificar su aplicación clínica y con alto riesgo de sesgo en sus resultados.

Estos hallazgos difieren con lo descritos para otros escenarios clínicos como en los pacientes sépticos[16],[36],[37]. Las causas de esta diferencia pueden ser varias. Durante la CC con CEC existen varios factores que afectan de diferente forma la producción y transporte de CO₂, y por lo tanto, la linealidad entre pCO₂ y CCO₂, requerimiento necesario en el principio de Fick y para la aplicación clínica de la $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ y el $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$. Durante la CEC, la curva de disociación del CO₂ con la hemoglobina se aplana, tanto en la sangre arterial como en la venosa[20]. Mientras que en la primera esta modificación se corrige al cesar la CEC, en la sangre venosa esto persiste durante el postoperatorio. La principal causa sería la hemodilución provocada por el cebado, donde se estima una reducción del transporte del CO₂ en un 30%. Sin embargo, una vez corregida la hemoglobina, esto no se acompaña de una corrección completa de la curva de disociación, lo que hace pensar que existen otros factores y especialmente la disminución del pH, como responsable de la persistencia de esta alteración. Otro aspecto presente y vinculado a este tipo de cirugía es la necesidad de diferentes grados de enfriamiento y posterior recalentamiento activo. Estos cambios bruscos y por periodos cortos de la temperatura afectan el VO₂ así como la solubilidad y la producción de CO₂ varias horas después de finalizada la cirugía[38].

La CEC, pero también la cirugía en sí misma, son

determinantes mayores de una respuesta inflamatoria prácticamente constante que se asocia a un síndrome de bajas resistencias[2],[39]. Esto determina alteraciones hemodinámicas de diferentes grados que afectarán la microcirculación y, por tanto, el lavado de CO₂ en la periferia[3].

Por otra parte, el paciente transcurre por diferentes etapas de profundidad anestésica que provocarán diferencias en cuanto a la extracción de oxígeno[40]. Los propios cambios de la PaCO₂ durante las diferentes formas de ventilación pueden afectar la $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$. Ha sido propuesto que la hipocapnia provoca un aumento del $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ a pesar de mantenerse estable el IC y la perfusión periférica. Esto sería consecuencia de la vasoconstricción provocada por la hipocapnia, la cual provoca un mayor estancamiento del CO₂ en la periferia aumentando el $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$ [35].

En cuanto a la metodología utilizada en los estudios analizados: uno de los aspectos importantes es la variabilidad en cuanto al lugar de extracción de la muestra de sangre, vena cava superior y/o arteria pulmonar. No es razonable desde el punto de vista clínico la sustitución de los valores obtenidos de la primera ($p_{vc} \text{CO}_2$), por los de la arteria pulmonar ($p_v \text{CO}_2$) para su cálculo. Heinze y cols.[28], encuentran una correlación significativa entre ambos valores para la $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2$, pero con límites de concordancia muy amplios (6,7 mm Hg), inaceptables para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas. Si bien en pacientes críticos algunos autores[13] han encontrado una razonable concordancia entre estos valores, otros cuestionan estos resultados. Dubin y cols.[41], encuentran pobre concordancia cuando la relación veno-arterial de CO₂/diferencia arterio-venosa de contenido de O₂ se calculó con muestras de arteria pulmonar o de vena central. En función de ello plantean que estas medidas no son intercambiables. Además, la relación $\Delta p_{v-a} \text{CO}_2 / C_{(a-v)} \text{O}_2$ se modifica significativamente por varios factores, entre los que destaca la concentración de hemoglobina, con la que guarda una correlación significativa ($r^2 = 0,48$ $p < 0,01$).

Durante la CC se producen cambios importantes y en periodos breves de tiempo que afectan en forma diferente los territorios correspondientes a la parte superior del cuerpo, especialmente el sistema nervioso central comparado con el esplácnico[8],[9],[40]. La sangre de la vena cava superior refleja la PCO₂ proveniente fundamentalmente del metabolismo cerebral, que será diferente de acuerdo al momento del procedimiento según el grado de sedación/anestesia y al tipo de ventilación. Por otro lado, la sangre venosa mezclada incluye la PCO₂ proveniente del territorio esplácnico que tendrá diferencias en la producción y

transporte del CO₂ como consecuencia de una redistribución del flujo regional determinada por la hipoperfusión/reperfusión, enfriamiento/recalentamiento, etc. Por lo tanto, las respuestas de cada territorio serán diferentes y muchas veces en sentido opuesto.

A esto debe agregarse que en los estudios analizados se considera dentro de los grupos con reanimación adecuada valores de S_{vc}O₂ superiores a 70% en algunos casos e incluso mayores a 60% en otros. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca valores "supranormales" de S_{vc}O₂ (> 75%) se asocian a mayor mortalidad por lo que la incorporación de ese rango de valores de S_{vc}O₂ como "normales" puede estar generando un sesgo importante[42].

Con respecto al objetivo secundario, es decir, la capacidad de predecir la evolución de complicaciones postoperatorias, los resultados son contradictorios. Quienes no encuentran asociación la atribuyen a los mismos motivos analizados anteriormente, es decir, a las características de la cirugía que determinan que la Δp_{v-a}CO₂ y/o el Δp_{v-a}CO₂/C_(a-v)O₂ no sean indicadores de perfusión sistémica ni de oxigenación tisular, por lo que difícilmente puedan serlo de evolución. Morel y cols.[43], no sólo no encuentran que Δp_{v-a}CO₂ tenga un valor predictivo en la evolución de los pacientes sino que los pacientes con menor Δp_{v-a}CO₂ presentaron mayor mortalidad a los 6 meses y mayor score de SOFA. Guinot y cols.[27], realizan una variante en el análisis en un número mayor de pacientes que desarrollaron complicaciones (n = 238). Los que presentaron complicaciones fueron diferentes en el sentido que correspondieron a cirugías de mayor complejidad, con mayor tiempo de clampeo aórtico y de CEC y mayor Euroscore. No obstante lo cual, el Δp_{v-a}CO₂ no difirió significativamente. Posteriormente, analiza las modificaciones del Δp_{v-a}CO₂ en el tiempo buscando si estas son las que se asocian o no y divide los pacientes en 1) los que mantuvieron valores menores a 6 mm Hg de Δp_{v-a}CO₂; 2) aquellos en los que se incrementó durante la evolución postoperatoria; 3) en los que disminuyó y 4) en los que lo mantuvieron persistentemente alto. La mortalidad y complicaciones

postoperatorias no mostraron diferencias significativas en los 4 grupos. Desde otro punto de vista Pöhlönen[5] encuentra que los pacientes bajo tratamiento guiado por objetivos presentan una mejor evolución postoperatoria que no se refleja en el Δp_{v-a}CO₂.

En sentido opuesto Habicher y cols.[30], encuentran una mayor incidencia de complicaciones, mayor estadía en UCI, ventilación mecánica y complicaciones cardiovasculares en pacientes con Δp_{v-a}CO₂ mayor a 7 mm Hg. La principal limitación de este estudio es que sus conclusiones se basan en 4 pacientes de un estudio retrospectivo donde no fija un límite superior de normalidad para la S_{vc}O₂. Un importante estudio en más de 300 pacientes[33] encuentra que la Δp_{v-a}CO₂ se asoció a complicaciones postoperatorias. No obstante, este hallazgo presenta algunas limitaciones. De los 174 pacientes que presentaron complicaciones, Δp_{v-a}CO₂ fue predictor de complicaciones solamente a las 2 horas del postoperatorio. El Δp_{v-a}CO₂/C_(a-v)O₂ fue similar en ambos grupos. El área bajo la curva para el Δp_{v-a}CO fue de 0,64 (IC 0,57 a 0,79, p < 0,001) por lo que los autores lo consideran como un desempeño limitado para su utilización en la clínica.

La presente revisión presenta limitaciones que deben ser consideradas. Prácticamente todos los estudios son observacionales y con diferencias metodológicas importantes, que determinan un alto riesgo de sesgo. Los estudios incluyen un amplio grupo de cirugías cardíacas que implican diferencias importantes (por ejemplo, en la temperatura y drogas utilizadas), que determina que los resultados entre ellos no sean comparables. Los valores fijados como "normales", fundamentalmente para Δp_{v-a}CO₂, están basados para condiciones clínicas estables que no son extrapolables a un paciente con patología cardiovascular previa, que será sometido a un procedimiento específico.

Como conclusión podemos afirmar que no existe evidencia suficiente que permita sostener que la Δp_{v-a}CO₂ y/o el Δp_{v-a}CO₂/C_(a-v)O₂ sean indicadores confiables de gasto cardíaco o de oxigenación tisular, así como de la evolución postoperatoria en pacientes adultos sometidos a CC con CEC.

Referencias

- Jacobs JP, Shahian DM, Prager RL, Edwards FH, McDonald D, Han JM, et al. The Society of Thoracic Surgeons National Database 2016 Annual Report. *Ann Thorac Surg*. 2016 Dec;102(6):1790-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.10.015> PMID:27847042
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC, Sc B, Boylan JF. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):215-52. <https://doi.org/10.1097/0000542-200207000-00030> PMID:12131125

3. Tripodaki ES, Tasoulis A, Koliopoulou A, Vasileiadis I, Vastardis L, Giannis G, et al. Microcirculation and macrocirculation in cardiac surgical patients. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:654381. <https://doi.org/10.1155/2012/654381> PMID:22720146
4. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011 Jun;112(6):1392-402. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181eeaae5> PMID:20966436
5. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000 May;90(5):1052-9. <https://doi.org/10.1097/00000539-200005000-00010> PMID:10781452
6. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care.* 2006;10(6):R167. <https://doi.org/10.1186/cc5113> PMID:17134504
7. Inoue S, Kuro M, Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Sep;18(9):576-84. <https://doi.org/10.1097/00003643-200109000-00004> PMID:11553252
8. Riva JA, Bouchacourt JP, Kohn WE, Hurtado FJ. [The changes in the oxygen saturations in the superior vena cava and the pulmonary artery are not the same during cardiac surgery]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015 Mar;62(3):140-4. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.03.012> PMID:25064414
9. Bouchacourt JP, Kohn E, Riva J, Hurtado FJ. Contribution of the coronary sinus blood to the pulmonary artery oxygen saturation gradient in cardiac surgery patients. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Jun;77(6):579-84. PMID:21617620
10. Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, Payen D, Perel A, Hoeft A, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care.* 2015 May;19(1):224. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0932-7> PMID:25953531
11. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Aug;12(4):315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15> PMID:16810041
12. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Jul;31(7):371-80. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000064> PMID:24625464
13. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005 Jun;31(6):818-22. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2602-8> PMID:15803301
14. He HW, Liu DW, Long Y, Wang XT. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care.* 2016 Feb;31(1):76-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.10.017> PMID:26640138
15. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care.* 2015 Mar;19(1):126. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0858-0> PMID:25888382
16. Lamsfus-Prieto J, de Castro-Fernández R, Hernández-García AM, Marcano-Rodriguez G. Valor pronóstico de los parámetros gasométricos del dióxido de carbono en pacientes con sepsis. Una revisión bibliográfica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2016;63(4):220-30. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.11.005> PMID:26775123
17. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med.* 2016 Feb;5(1):47-56. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.47> PMID:26855893
18. Ranucci M, Carboni G, Cotza M, de Somer F. Carbon dioxide production during cardiopulmonary bypass: pathophysiology, measure and clinical relevance. *Perfusion.* 2017 Jan;32(1):4-12. <https://doi.org/10.1177/0267659116659919> PMID:27435871
19. Fischer MO, Bonnet V, Lorne E, Lefrant JY, Rebet O, Courteille B, et al. French Hemodynamic

- Team. Assessment of macro- and micro-oxygenation parameters during fractional fluid infusion: A pilot study. *J Crit Care*. 2017 Aug;40:91-8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.03.021> PMID:28364680
20. Cavaliere F. Impaired carbon dioxide transport during and after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2000 Sep;15(5):433-9. <https://doi.org/10.1177/026765910001500505> PMID:11001166
 21. Machado R, Tamamaes S, López M, Mohedano L DM and VJ. Revisión sistemática exploratoria. [Internet]. *Med Segur Trab (Madr)*. 2018;55(216):12-9. Available from: <http://scielo.isciii.es>
 22. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018 Oct;169(7):467-73. <https://doi.org/10.7326/M18-0850> PMID:30178033
 23. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Cleveland DC, Alten JA. Central Venous to Arterial CO₂ Difference After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Mar;18(3):228-33. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001085> PMID:28121832
 24. Akamatsu T, Inata Y, Tachibana K, Hatachi T, Takeuchi M. Elevated Central Venous to Arterial CO₂ Difference Is Not Associated With Poor Clinical Outcomes After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Sep;18(9):859-62. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001229> PMID:28622280
 25. Ariza M, Gothard JWW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Intensive Care Medicine Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *1991;17:320-4*.
 26. Takami Y, Masumoto H. Mixed venous-arterial CO₂ tension gradient after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005 Sep;13(3):255-60. <https://doi.org/10.1177/021849230501300314> PMID:16113000
 27. Guinot P-G, Badoux L, Abou-arab O, Lorne E, Bernard E, Dupont H. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in patients undergoing cardiac surgery is not related to postoperative outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017. 2017;J Cardiothor(4):1190-6.
 28. Heinze H, Paarmann H, Heringlake M, Groesdonk HV. Measurement of central and mixed venous-to-arterial carbon dioxide differences in cardiac surgery patients. *Appl Cardiopulm Pathophysiol*. 2011;15:29-37.
 29. Cavaliere F, Rossi M. Arterial-venous gradient in early postoperative hours following myocardial revascularization. *J Cardio Vasc Surg*. 1996;37(5):499-503.
 30. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke KD, Sander M. Central Venous-Arterial pCO₂ Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):646-55. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2014.09.006> PMID:25575410
 31. Du W, Long Y, Wang XT, Liu DW. The Use of the Ratio between the Venous-Arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-Venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chin Med J (Engl)*. 2015 May;128(10):1306-13. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.156770> PMID:25963349
 32. Abou-Arab O, Braik R, Huette P, Bouhemad B, Lorne E, Guinot PG. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PLoS One*. 2018 Oct;13(10):e0205950. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205950> PMID:30365515
 33. Moussa MD, Durand A, Leroy G, Vincent L, Lamer A, Gantois G, et al. Central venous-to-arterial PCO₂ difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Apr;36(4):279-89. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000949> PMID:30664011
 34. Denault A, Bélisle S, Babin D, Hardy JF. Difficult separation from cardiopulmonary bypass and deltaPCO₂. *Can J Anaesth*. 2001 Feb;48(2):196-9. <https://doi.org/10.1007/BF03019735> PMID:11220431
 35. Morel J, Gergele L, Vercheve C, Costes F, Auboyer C, Molliex S. Do fluctuations of PaCO₂ impact on the venous-arterial carbon dioxide gradient? *Crit Care*. 2011;15(6):456. <https://doi.org/10.1186/cc10528> PMID:22115122
 36. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central

- venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015 Mar;19(1):126. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0858-0> PMID:25888382
37. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D, Mallat J, et al. *Wjccm. World J Crit Care Med*. 2016;5(1):47-57. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v5.i1.47> PMID:26855893
38. Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG, Carli F, MacSullivan R. The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*. 1988 Jul;35(4):332-7. <https://doi.org/10.1007/BF03010851> PMID:3135952
39. Johnson MR. Low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass: are we any closer to understanding the enigma? *Crit Care Med*. 1999 Jun;27(6):1048-50. <https://doi.org/10.1097/00003246-199906000-00008> PMID:10397196
40. Williams J, McLean A, Ahari J, Jose A, Al-Helou G, Ibi I, et al. Decreases in Mixed Venous Blood O₂ Saturation in Cardiac Surgery Patients Following Extubation. *J Intensive Care Med*. 2017 Jan;:885066617741435. <https://doi.org/10.1177/0885066617741435> PMID:29141527
41. Dubin A, Pozo MO, Kanoore Edul VS, Riso Vazquez A, Enrico C. Poor agreement in the calculation of venoarterial PCO_2 to arteriovenous O_2 content difference ratio using central and mixed venous blood samples in septic patients. *J Crit Care*. 2018 Dec;48:445–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.010> PMID:30409351
42. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, et al. Low and “supranormal” central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2011 Jan;37(1):52-9. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1980-8> PMID:20689932
43. Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, et al. High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput*. 2016 Dec;30(6):783-9. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9855-3> PMID:26939694