

Biomonitoreo de la microcirculación durante cirugía cardiovascular

Microcirculation biomonitoring during cardiac surgery

Edgardo Banille¹, Tania Aguirre², Ramiro Ríos², Irma Azar¹, Carlos Resino¹, Gabriel Paz¹, Gabriela Portillo¹, Magalí Velázquez¹, Alejandro Peirone³

ABSTRACT

Introduction: Microcirculation, which encompasses the blood vessels smaller than 100 microns, works as an interconnected biological system; its main functions are ensuring tissue perfusion and oxygenation. During extracorporeal circulation (CPB), a "systemic inflammatory response" (SIRS) with microcirculatory endothelial dysfunction may occur[1],[2]. **Objective:** To indirectly evaluate microcirculation, using "tissue oxygenation" markers central venous oxygen saturation (SvcO₂) oxygen extraction index (O_{2EI}) and the "perfusion markers", as the Delta marker or the venoarterial CO₂ difference (Difv-aCO₂) and arterial and venous lactate concentration. Aside from the tissue perfusion marker, a new marker has been considered: the "respiratory quotient", which is the ratio of the carbon dioxide released to oxygen consumed (Pv-aCO₂ / Ca-vO₂). [3],[4],[5]. **Methods:** Between March 1st and August 1st, 2018, 34 patients with congenital cardiopathies that underwent CPB surgery were studied. They were divided in groups A: 15p (RASCH score 1 and 2) and B: 19p (RASCH score 3, 4 and 5). **Results:** Variables derived from oxygen: SvcO₂ and O_{2EI} did not present statistically significant differences, nor did the tissue perfusion marker Dif.v-aCO₂. However, the other perfusion markers, such as serum lactate and respiratory quotient Pv-aCO₂ / Ca-vO₂, showed significant differences (p< 0,001). **Conclusions:** Respiratory quotient assessment Pv-aCO₂ / Ca-vO₂, which has been endorsed by numerous publications related to septic shock, proves a great tool to expose hidden shock and as a reliable marker of evolution and adverse effects. Patel y cols[6] show its use on pediatric patients with congenital cardiopathies after CPB surgery. As we replicated their experience, we found

Key words:

Microcirculation, biomonitoring, respiratory quotient

¹ Servicio Terapia Intensiva Cardiovascular Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

² Servicio de Anestesia Cardiovascular del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

³ Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba. Argentina.

Fecha de recepción: 08 de junio de 2020

Fecha de aceptación: 12 de septiembre de 2020

ORCID

0000-0003-1148-9254

Correspondencia:

Tania Aguirre

aguirretania184@gmail.com

that this marker is better for identifying low cardiac output, even in early stages, than lactate values.

RESUMEN

Introducción: La microcirculación comprende los vasos sanguíneos menores de 100 micras, se comporta como una red de trabajo biológico interconectado, donde las principales funciones son asegurar la perfusión y oxigenación tisular. Durante la circulación extracorpórea (CEC), se puede presentar una "Respuesta inflamatoria Sistémica", (SIRS), que genera una disfunción endotelial con alteración microcirculatoria[1],[2]. **Objetivo:** El objetivo es evaluar indirectamente la microcirculación, utilizando los marcadores de "oxigenación tisular", con las variables derivadas del oxígeno: saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y el índice de extracción de oxígeno (IEO₂) y los "marcadores de perfusión", como el delta o diferencia veno-arterial de CO₂ (Difv-aCO₂) y la determinación de lactatos arterial y venoso. Además analizar el nuevo marcador de perfusión tisular: "Cociente respiratorio" o gradiente de presión veno-arterial de CO₂/ contenido arterio-venoso de O₂. Pv-aCO₂ / Ca-vO₂. [3],[4],[5]. **Material y Métodos:** Entre el 1° de marzo y el 1 de agosto del año 2018), se estudiaron 34 pacientes con cardiopatías congénitas operados bajo circulación extracorpórea. Se dividieron en grupo A: 15 p (score RASCH 1 y 2) y grupo B 19 p (score RASCH 3, 4 y 5). **Resultados:** Las variables derivadas del oxígeno: SvcO₂ y IEO₂ no presentaron diferencias estadísticamente significativas al igual que el marcador de perfusión tisular Dif.v-aCO₂. En cambio, los otros marcadores de perfusión, como la determinación de lactatos séricos y el cociente respiratorio Pv-aCO₂ / Ca-vO₂, presentaron diferencias significativas (p < 0,001). **Conclusiones:** La evaluación del nuevo marcador de perfusión "Cociente respiratorio": Pv-aCO₂ / Ca-vO₂, es avalada en numerosas publicaciones de shock séptico, donde demuestra una gran utilidad para desenmascarar estados de shock crípticos (oculto) y como marcador de evolución y de efectos adversos. Patel y cols[6] demuestra la utilidad del mismo en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas operados bajo circulación extracorpórea, replicando dicha experiencia, encontramos que dicho marcador muestra un valor promisorio en identificar estados de bajo gasto cardíaco, aún en forma más precoz que la determinación de la curva de lactatos.

Palabras clave:

Microcirculación,
biomonitoreo,
cociente respiratorio

Introducción

Los factores relacionados con la respuesta inflamatoria desencadenada con la circulación extracorpórea (SIRS post CEC), se vinculan al contacto de la sangre a superficies extrañas del circuito, la hemodilución, los cambios de flujo no pulsátiles durante la CEC a flujos pulsátiles a la salida de bomba, clampeo aórtico, el fenómeno de isquemia/reperfusión, la hipotermia/recalentamiento, los cambios de presiones intrapulmonares durante la asistencia respiratoria mecánica (volutrauma), los tipos de oxigenador, todos estos factores generan la activación de los sistemas de

casca orgánicos (contacto, complemento, coagulación, fibrinólisis) con alteración de la función microcirculatoria[1],[2],[3].

Se analizan los marcadores de oxigenación y perfusión capilar. Considerando en conjunto estas variables, se pueden configurar perfiles hemodinámicos que nos orientan a la toma de decisiones[3],[4],[5],[7],[8] Tabla 1.

Objetivos

Evaluar indirectamente la microcirculación, utilizan-

Tabla 1. Marcadores indirectos de la microcirculación			
Oxigenación tisular	Saturación venosa central (SvcO ₂)	Índice de extracción de oxígeno (IEO ₂)	
Marcadores de perfusión	Diferencia veno-arterial de CO ₂	Lactato arterial	Lactato venoso
Nuevo marcador de perfusión	Cociente respiratorio o gradiente de presión veno-arterial de CO ₂ /contenido a-v de O ₂ : (Dif.Pv-aCO ₂ /Ca-vO ₂)		

do marcadores de "oxigenación tisular", con las variables derivadas del oxígeno: saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂), índice de extracción de oxígeno (IEO₂) y con "marcadores de perfusión" como el delta o diferencia veno-arterial de CO₂ (Difv-aCO₂) y la determinación de lactatos arterial y venoso. Evaluar el rol de un nuevo marcador de perfusión: Cociente respiratorio o gradiente de presión veno-arterial de CO₂/contenido arterio-venoso de O₂ Pv-aCO₂/Ca-vO₂. VN: < 1.

Material y Métodos

Estudio prospectivo observacional aprobado por el comité de Docencia y de Ética del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba y consentimiento aprobado por los padres.

Entre el 1° de marzo y el 1 de agosto del año 2018, se estudiaron 34 pacientes operados bajo circulación extracorpórea. Se registraron variables generales previas a la intervención, como edad, peso, tipo de cardiopatía, técnica quirúrgica y variables intraoperatorias, como tiempo de bomba, tiempo de clampeo aórtico, grado de hipotermia y si se requirió parada circulatoria. Se dividieron en grupo A: 15 p (score RASCH 1 y 2) y grupo B 19 p (score RASCH 3, 4 y 5).

Se realizaron en quirófano vía arterial (arteria radial) y vía venosa central (unión cavo-atrial). Se obtuvieron muestras de gases arteriales y venosos, se realizaron fórmulas de las "variables derivadas del oxígeno y se midieron valores de lactatos y de hemoglobina.

Las muestras se tomaron a los 30 minutos antes del ingreso del paciente a CEC, a los 30 minutos de iniciada la misma y al finalizar la CEC.

Fórmulas

Contenido arterial de oxígeno: CaO₂ (Hb x 1,34 x SaO₂) + (PaO₂ x 0,003)
VN: 18-21 mL/dL

Ejemplo: CaO₂: (15 x 1,34 x 0,98) + (60 x 0,003) =

19,6 + 0,18 = 19,78 mL/dL

Contenido venoso de oxígeno: CvO₂ (Hb x 1,34 x SvO₂) + (PvO₂ x 0,003)
VN: 12-15 mL/dL

Ejemplo: CvO₂ = (15 x 1,34 x 0,70) + (40 x 0,003) = 14,07 + 0,12 = 14,19 mL/dL

Nota: valor calculado: 15 g de hemoglobina (Hb)

Diferencia de contenido arterio-venoso de oxígeno: Ca-vO₂ = CaO₂-CvO₂
VN: 3 a mL/dL de sangre.

Consumo de oxígeno: (VO₂) = (Dif a-vO₂) (GC) x 10

Nota: se multiplica por 10 para igualar las unidades de la (Dif a-vO₂)

Entrega o disponibilidad de oxígeno (DO₂) = (CaO₂) x (GC) x 10

Índice de extracción de oxígeno: DO₂/VO₂
IEO₂ = SaO₂ - SvcO₂ / SaO₂. VN: 25%. *Ejemplo* IEO₂ = 100-75/100 = 25%

También se puede calcular: (Dif a-vO₂) x 100 / 5,59 = 0,28 (28%) (CaO₂) (19,78)

Nota: Si disminuye el DO₂, aumenta el índice de EO₂ para mantener constante el VO₂.

Gasto cardíaco = Dif a-vO₂ x 100/CaO₂ = 5,59 x 100/ 19,78 = 559/19,78 = 28 = 5 L/min

Dif a-vO₂ 5,59 5,59
Diferencia o delta de presión parcial veno-arterial de CO₂: Pv-aCO₂ = PvCO₂ - PaCO₂:
VN: 5 mmHg.

Cociente respiratorio o gradiente de presión veno-arterial de CO₂/contenido arterio-venoso de O₂: Pv-aCO₂ / Ca-vO₂. VN: <1

Tabla 2. Distribución de pacientes según Score RASCH y cirugías

Grupo A (RASCH 1 y 2)		Grupo B (RASCH 3, 4 y 5)	
CIA <i>ostium secundum</i>	7	Tetralogía de Fallot (TOF)	3
CIV perimembranosa	5	Coart. de AO + CIV	2
CIC+CIA+DAP	2	AtP tubo de VD-AP	1
CANAL AV Transicional	1	AtP cambio tubo VD	1
		CIV + Estenosis subAo	1
		Cirugía de Kawashima	1
		DVSVD +EP	1
		DVSVI (Cx Fontán)	1
		Canal AV Completo	1
		CUV (Glenn)	1
		Atresia pulmonar (Glenn)	1
		SCIH estadio Norwood	1
		DVAPT Supracardíaco	1
		EP valvular y supra valvular	1
		Insuficiencia aortica severa	1
		TOF con hemodilución	1

Referencias: Ao: aorta; CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; EP, estenosis pulmonar; AP: arteria pulmonar; DVAPT: drenaje venoso anómalo pulmonar total; AtP: atresia pulmonar; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; DVSVD: doble vía de salida de ventrículo derecho; SCIH: síndrome de corazón izquierdo hipoplásico.

Análisis estadístico: los datos se analizaron mediante el programa estadístico InfoStat®.

Diseño estadístico: Las variables categóricas fueron descritas a partir de sus frecuencias. Los resultados de las variables mensurables se expresaron como media \pm error estándar. Las comparaciones entre grupos se efectuaron a partir de la prueba de varianzas (ANOVA), un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas: el plan de trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Capacitación y Docencia del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba. (Argentina). Los datos se recolectaron de manera anónima para la inclusión en una base informática, protegida por el secreto estadístico.

Resultados

Grupo A: 15 p, 6 de sexo femenino y 9 de sexo masculino. Edad media a la intervención: 4,3 años. Tiempo de bomba: 78 minutos (m) y tiempo de clampeo: 58 m.

Grupo B. 19 p, 8 de sexo femenino y 11 de sexo masculino. Edad media a la intervención: 1,2 años. Tiempo de bomba: 113,45 m y tiempo de clampeo: 77,55 m

En este grupo: 11 p tuvieron parada circulatoria, un tiempo promedio de 27 m (Tabla 2).

Análisis de la Tabla 3

- Se evidencia una mayor diferencia de CO_2 venoarterial durante y al finalizar la CEC.
- En el análisis del pH: se puede apreciar aumento del pH tanto arterial como venoso al inicio de la CEC. A la salida de CEC, se evidencia acidosis venosa.
- El IEO_2 es normal en los valores previos y durante la CEC. Se observa un incremento no significativo post CEC, en el grupo B.
- Se observa un incremento del ácido láctico intra y sobre todo post bomba en ambos grupos siendo más significativo en el grupo B. (Figura 1).
- Se observa en ambos grupos descenso en los valores de hemoglobina, mayormente en durante el período intraoperatorio. Se evidencia una recupe-

Tabla 3. Resultados (valores promedio)

Grupos	Grupo A (RASCH 1 y 2)	Grupo B (RASCH 3, 4 y 5)	Valor p
Diferencias V-A CO₂			
Basal	7,43	7,48	0,2654
Intra	6,77	7,54	0,2458
Post	8,26	8,90	0,7008
IEO₂			
Basal	20,07	22,36	0,4679
Intra	21,93	22,62	0,8424
Post	22,45	27,45	0,3750
pH			
Basal	8,78	7,30	0,2554
Intra	7,46	7,38	0,0380
Post	7,26	7,27	0,5315
Cociente respiratorio: Dif v-a CO₂/Ca-vO₂			
Basal	0,91	1,83	0,0355
Intra	1,90	1,95	0,0102
Post	1,98	3,82	0,0385
Ácido láctico			
Basal	1,03	1,18	0,2934
Intra	3,13	2,85	0,2551
Post	3,22	4,17	0,0427
Hemoglobina			
Basal	10,29	12,08	0,0122
Intra	9,49	9,35	0,8359
Post	10,64	11,49	0,1216

Referencia: valor de p en negrilla < 0,05.

ración de los valores en el postquirúrgico en ambos grupos.

- En el análisis del cociente respiratorio o gradiente: $\text{Difv-aCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, se produce un incremento durante y al finalizar la CEC, siendo los mismos significativos en el grupo B.

Discusión

Adrogé y cols[9] evaluaron el estado ácido base en la falla circulatoria donde la hipoperfusión tisular se manifiesta con hipoxia y acidosis venosa por mayor producción tisular y menor eliminación de CO₂ venoso y aumento de valores de lactatos séricos.

En estados de bajo gasto cardíaco, la relación Pv-aCO₂, es inversamente proporcional al gasto cardíaco, donde el aumento de la misma refleja una reducción progresiva del gasto cardíaco[10],[11].

En nuestra experiencia, se evidencia una mayor diferencia de CO₂ veno-arterial durante y al finalizar la CEC, esto se explicaría por disminución de la perfusión tisular con acidosis venosa y bajo flujo para lavar la mayor cantidad de CO₂ venoso generado en tejidos, además sus cambios son más precoces que la alteración de lactatos.

En el análisis del pH: se puede apreciar aumento del pH tanto arterial como venoso al inicio de la CEC, probablemente provocada por la administración de bicarbonato de sodio en la bomba. Diecisiete pacien-

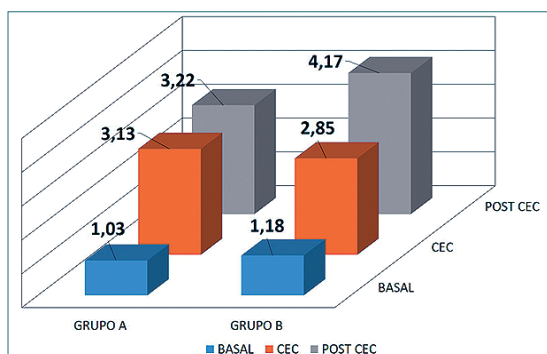


Figura 1. Representación del aumento del ácido láctico en ambos grupos durante la cirugía.

tes de la serie recibieron infusión de bicarbonato en el circuito CEC.

A la salida de CEC, se evidencia acidosis venosa, siendo la misma más notoria en el grupo B, la etiología es multifactorial; desde la mayor complejidad quirúrgica, tiempos de bomba y clampeo aórtico más prolongado e influencia de la parada cardiaca circulatoria total.

También puede influir la liberación de CO_2 acumulado en los tejidos al iniciarse la recirculación y la administración de bicarbonato en la bomba.

El pH más ácido a nivel venoso central, muestra que el retorno venoso de tejidos mal perfundidos, tienen mayor concentración de CO_2 , esto genera la salida de protones que al unirse a la hemoglobina desvían la curva de disociación de la hemoglobina a la derecha con mayor liberación de O_2 a nivel tisular (Efecto Borh)[6],[10],[11].

El IEO_2 es normal en los valores previos y durante la CEC, probablemente porque el flujo de la bomba es continuo y no pulsátil y por los efectos de la hipotermia y la alcalosis desvían la curva de disociación a la izquierda con mayor afinidad hacia la hemoglobina.

En cambio, una vez finalizada la CEC, aumenta por efectos del recalentamiento y la reperfusión tisular, Además, puede influir la disminución de valores de SvcO_2 , provocadas por síndrome de bajo gasto cardiaco, ventilación inadecuada, fiebre, y dolor[5],[6],[7].

Se puede apreciar una disminución en los valores de la hemoglobina y del contenido arterial y venoso de oxígeno durante la CEC, donde tienen su influencia el sangrado quirúrgico y hemodilución, aumentan las cifras post CEC por corrección del hematocrito con reposición de sangre o glóbulos rojos o por hemoconcentración luego del hemofiltrado/ultrafiltrado.

La saturación arterial de oxígeno (SaO_2), solo

expresa adecuado intercambio de oxígeno a nivel pulmonar, en cambio la saturación venosa (SvcO_2) es utilizada como un marcador adecuado de oferta/demanda de oxígeno tisular al igual que las variables derivadas del oxígeno como la extracción de oxígeno tisular (IEO_2)[4],[5],[6].

Para relacionar la disminución de SvcO_2 con bajo gasto cardiaco, se deben descartar la presencia de factores confundidores, como patología respiratoria o anemia, que disminuyen la DO_2 o fiebre y convulsiones que aumentan el VO_2 [4],[5],[6].

Los valores de ácido láctico se incrementan durante la CEC por mal perfusión tisular y el aumento postbomba se podría explicar por liberación de lactatos desde la circulación pulmonar durante el recalentamiento y reperfusión. Para ser considerada una acidosis láctica tipo A, se debe asociar a gases con hipoxemia y acidosis, una relación piruvato/lactato elevada y un score inotrópico elevado[12],[13],[14].

Se debe tener en cuenta la acidosis láctica tipo B provocada por la alteración del aclaramiento de lactatos, la eliminación renal, la función hepática, la infusión de catecolaminas, principalmente adrenalina[12],[13],[14],[15].

Los valores de lactatos se incrementan durante la CEC por el flujo continuo con menor presión de perfusión tisular y el aumento postbomba podría obedecer a la liberación de lactatos desde la circulación pulmonar en la reperfusión[12],[13].

La ecuación de Fick es útil para comprender al nuevo marcador "cociente respiratorio" o gradiente entre la diferencia veno-arterial de CO_2 y el contenido arterio-venoso de oxígeno Cociente respiratorio o gradiente de $(\text{Difv-aCO}_2 / \text{Ca-vO}_2)$ [16],[17].

Se conoce que el consumo de oxígeno (VO_2) y la producción tisular de CO_2 (VCO_2), es directamente proporcional al gasto cardiaco y a la entrega de oxígeno (DO_2) expresada por la diferencia de contenido arterio-venoso de oxígeno (Dif a-vO_2). O sea durante la homeostasis normal (metabolismo aerobio), la producción de CO_2 (VCO_2), no debe exceder la oferta de oxígeno (DO_2), la relación VO_2/DO_2 no debe ser mayor a 1.

Durante el metabolismo anaerobio se genera un exceso de hidrogeniones (H^+), al no ser utilizados en la fosforilación oxidativa, el bicarbonato (HCO_3^-) amortigua a estos H^+ formando ácido carbónico (H_2CO_3) que se disocia en CO_2 y HO_2 durante la hidrólisis del ATP, esta mayor producción de CO_2 incrementa el numerador del cociente respiratorio[17],[18],[19].

Patel y cols[6], calcula el "cociente respiratorio" en pacientes pediátricos bajo circulación extracorpórea. Ellos demuestran, que el incremento de la relación

Pv-aCO₂/Ca-vO₂, refleja metabolismo anaerobio en forma precoz, a diferencia del incremento de lactatos que tiene una cinética más lenta[8].

En nuestra experiencia, el análisis del cociente respiratorio o gradiente de Difv-aCO₂/Ca-vO₂, muestra un incremento al durante y al finalizar la CEC, esto sea explicaría por la acidosis venosa ocasionada por un flujo capilar insuficiente para lavar la mayor cantidad de CO₂ venoso generado en tejidos malperfundidos e hipoxémicos.

Si la producción de CO₂ (VCO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂), se mantienen estables, el incremento del índice v-aCO₂ refleja estados de bajo gasto cardíaco, además la disminución del índice v-aCO₂ posterior al tratamiento, refleja una evolución favorable en forma precoz[17],[18].

Si con la fluidoterapia inicial en pacientes en *shock*, persisten valores de Pv-aCO₂ > 6 mmHg a pesar de alcanzar metas de SvcO₂ > 70%, refleja alteraciones microcirculatorias que se asocian a una hiperlactacidemia persistente, severa disfunción multiorgánica y mayor mortalidad (valor pronóstico)[18],[19],[20].

Conclusiones

- 1- El análisis de las tendencias de las variables derivadas del oxígeno son útiles para evidenciar el equilibrio DO₂/VO₂, pero se deben interpretar teniendo en cuenta los factores confundidores.
- 2- La evaluación de los marcadores de perfusión es avalada en numerosas publicaciones en diferentes escenarios de inestabilidad hemodinámica, donde demuestran una gran utilidad para identificar eventos adversos, desenmascarar estados de shock crípticos (*shock* oculto) y como marcador de evolución.
- 3- Patel y cols., demuestran la utilidad demuestran la utilidad del nuevo marcador de perfusión "cociente respiratorio" en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas operados bajo circulación extracorpórea, replicando dicha experiencia nosotros encontramos que dicho marcador muestra un valor promisorio en identificar estados de bajo gasto cardíaco con metabolismo anaerobio en forma precoz.

Referencias

1. Seghaye, MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003; 13(3):228-39. <https://doi.org/10.1017/S1047951103000465>
2. Banille, E. Reacción inflamatoria sistémica. Capítulo N°1. Banille E. En: *Cardiointensivismo Pediátrico. Fisiología y Decisiones*. Páginas: 1-36 Ed RECFOT. 2010
3. Banille, E. Monitoreo Hemodinámico Deductivo. Del Corazón a la Biomonitorio Cap N° 7. En Banille. *Monitoreo Cardiopulmonar Pediátrico. De la teoría a la práctica*. Páginas: 171-197 Ed REDFOT 2019.
4. Martin J, Shekerdemian LS. The monitoring of venous saturations of oxygen in children with congenitally malformed hearts. *Cardiol Young* 2009; 19:34-39. <https://doi.org/10.1017/S1047951109003539>
5. Banille E, Vittar M, Saenz S, et al. Saturación venosa central de oxígeno. Su valor en el Monitoreo Cardiovascular Pediátrico. *Arch Arg Pediatr* 2006; 104(5):406-411.
6. Patel R, Salonky A, Patel H, et al. Monitoring Microcirculatory Blood Flow during Cardiopulmonary Bypass in Paediatric Cardiac Surgery Patient as Predictor for Anaerobic Metabolism. *J Clin Diag Res* 2017; 11:UC22-UC25. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24360.9721>
7. Tibby SM, Murdoch IA. Monitoring cardiac function in intensive care. *Arch Dis Child* 2003; 88:46-52. <https://doi.org/10.1136/adc.88.1.46>
8. Bronicki, R. Hemodynamic Monitoring. *Pediatric Crit Care Med* 2016; 17:S207-S214. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000779>
9. Adrogué HJ, Rashad MN, Garin AB, et al. Assessing acid-base status in circulatory failure: differences between arterial and central venous blood. *NEJM* 1989; 320:1312-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJM198905183202004>
10. Futier E, Tebould JL, Vallet B. Tissue carbon dioxide measurement as an index of perfusion: Wath have we missed? *Trends Anaesth Crit Care* 2011; 1:95-99. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.01.012>
11. Ospina Tascon GA, Umaña M, Bermudez WF, et al. Can venous to arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Int Care Med* 2016; 42: 211.221. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4133-2>
12. Bronicki, RA. Venous oximetry and assessment of oxygen transport balance. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:521-

526. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182211667>
13. Joshi R, de Witt B, Mosler JM. Optimizing oxygen delivery in the critically ill: the utility of lactate and central venous oxygen saturations (SvcO₂) as a roadmap of resuscitation in shock. *J Emerg Med* 2014; 47:493-500. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.06.016>
 14. Bakker, J. Lactate levels and hemodynamics coherence in acute circulatory failure. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2016; 30(4):523-530. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.11.001>
 15. Duke, T. Dysoxia and Lactate. *Arch Dis Child* 1999; 81:343-350. <https://doi.org/10.1136/adc.81.4.343>
 16. Banille, E. Intercambio Gaseoso. Cap N°12. Banille E. En: *Cardiointensivismo Pediátrico. Una Mirada Ampliada*. Páginas: 295-320. Ed RECFOT 2015
 17. Ospina Tascon GA, Bautista Rincon DF, Umañan M, et al. Persistently high venous to arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care* 2013; 17: R294. <https://doi.org/10.1186/cc13160>
 18. Lamia B, Monett X, Tebould JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:597-604
 19. Dubin A, Ferrara G, Kannore E, et al. Venoarterial PCO₂-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care* 2017; 7:66. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0288-z>
 20. Ramesh P, Atul S, Hasmukh P, et al. Monitoring Microcirculatory Blood Flow during Cardiopulmonary Bypass in Paediatrics Cardiac Surgery Patient AS A Predictor for Anaerobic Metabolism. www.jcdr.net