



## ORIGINAL

# La diferencia venoarterial de dióxido de carbono en la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico: una revisión sistemática



J.J. Diaztagle Fernández<sup>a,b,c,\*</sup>, J.C. Rodríguez Murcia<sup>a,b</sup> y J.J. Sprockel Díaz<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José de Bogotá, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 24 de agosto de 2016; aceptado el 30 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 16 de mayo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Shock séptico;  
Sepsis grave;  
Diferencia venoarterial de dióxido de carbono;  
Lactato;  
Perfusión tisular

### Resumen

**Introducción:** La forma de evaluar la perfusión tisular durante la reanimación de pacientes con sepsis grave y shock séptico es tema de estudio y debate en la actualidad. La saturación venosa de oxígeno y el lactato han sido los criterios más utilizados; sin embargo, presentan limitaciones reconocidas. La diferencia venoarterial de dióxido de carbono (delta de  $pCO_2$ ) es una variable que puede indicar el estado de perfusión tisular, por lo que su evaluación puede ser útil en estos pacientes.

**Métodos:** Revisión sistemática cualitativa de la literatura que incluyó estudios que evaluaron el delta de  $pCO_2$  en pacientes adultos con sepsis grave o shock séptico, publicados entre enero de 1966 y noviembre de 2016 en las bases de datos Medline-PubMed, Embase-Elsevier, Cochrane Library y LILACS. No tuvo restricción de idiomas. Se siguió la declaración PRISMA y se evaluó la calidad metodológica.

**Resultados:** Doce estudios fueron incluidos, todos observacionales, 10 prospectivos, 9 publicados a partir del 2010. Cinco documentaron una mayor mortalidad entre pacientes con delta de  $pCO_2$  alto, en 3 incluso cuando conseguían metas de saturación venosa de oxígeno. En 4 estudios, un delta de  $pCO_2$  alto se relacionó con una menor saturación venosa de oxígeno y niveles mayores de lactato, y otros 3 documentaron un menor porcentaje de disminución de lactato.

**Conclusión:** El delta de  $pCO_2$  ha sido evaluado en el manejo de los pacientes con sepsis grave y shock séptico con mayor frecuencia en los últimos años. Los estudios demuestran su relación con la mortalidad y otros desenlaces clínicos, de tal forma que puede ser una herramienta útil en el manejo de estos pacientes.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jjdiaztaglef@unal.edu.co](mailto:jjdiaztaglef@unal.edu.co) (J.J. Diaztagle Fernández).

**KEYWORDS**

Septic shock;  
Severe sepsis;  
Venous-to-arterial  
difference of carbon  
dioxide;  
Lactate;  
Tissue perfusion

## Venous-to-arterial carbon dioxide difference in the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review

**Abstract**

**Introduction:** The way to assess tissue perfusion during the resuscitation of patients with severe sepsis and septic shock is a current subject of research and debate. Venous oxygen saturation and lactate concentration have been the most frequently used criteria, though they involve known limitations. The venous-to-arterial difference of carbon dioxide (pCO<sub>2</sub> delta) is a parameter than can be used to indicate tissue perfusion, and its determination therefore may be useful in these patients.

**Methods:** A qualitative systematic review of the literature was made, comprising studies that assessed pCO<sub>2</sub> delta in adult patients with severe sepsis or septic shock, and published between January 1966 and November 2016 in the Medline-PubMed, Embase-Elsevier, Cochrane Library, and LILACS databases. There was no language restriction. The PRISMA statement was followed, and methodological quality was evaluated.

**Results:** Twelve articles were included, all of an observational nature, and including 10 prospective studies (9 published since 2010). Five documented greater mortality among patients with high pCO<sub>2</sub> delta values, in 3 cases even when achieving venous oxygen saturation targets. In 4 studies, a high pCO<sub>2</sub> delta was related to lower venous oxygen saturation and higher lactate levels, and another 3 documented lesser percentage lactate reductions.

**Conclusion:** The parameter pCO<sub>2</sub> delta has been more frequently assessed in the management of patients with severe sepsis during the last few years. The studies demonstrate its correlation to mortality and other clinical outcomes, defining pCO<sub>2</sub> delta as a useful tool in the management of these patients.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

**Introducción**

La sepsis es una de las principales causas de hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI). Este síndrome heterogéneo y complejo puede alcanzar una mortalidad de entre el 20 y el 50% según la severidad del cuadro clínico<sup>1,2</sup>, la cual está relacionada con la presencia de disfunción de órganos, proceso en el que diversos mecanismos de daño celular se han visto involucrados. La interacción de los mecanismos individuales no se encuentra muy bien entendida en la actualidad, sin embargo, es claro que existen anomalías microvasculares en la sepsis y que una disminución en el aporte y/o mala utilización del oxígeno disponible se encuentra como eje central de la disfunción de tales órganos<sup>3</sup>. Es por esto por lo que es primordial la identificación temprana del daño tisular en el manejo de estos pacientes.

La medición de algunas variables fisiológicas que evalúan el estado de perfusión tisular ha sido propuesta como parte del manejo inicial de estos pacientes. The Surviving Sepsis Campaign (Campaña Sobrevivir a la Sepsis) recomendó en sus primeras versiones la medición de la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>), evaluada como saturación venosa mixta o saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>), y el lactato para tal fin y estableció unas metas predeterminadas de estas variables para lograr una reanimación adecuada<sup>4</sup>. Esta propuesta se basó principalmente en el protocolo de intervención temprana publicado por Rivers et al., donde se promueve la «normalización» de la SvcO<sub>2</sub>, la presión venosa central y la presión arterial media con el objetivo

de mejorar la perfusión tisular<sup>5</sup>. Otro grupo de investigaciones, principalmente las de Jones et al., reforzaron la idea de que el lactato puede ser utilizado también dentro de estos protocolos<sup>6,7</sup>.

Aunque la utilidad de este protocolo fue evaluada en el contexto de estudios clínicos aleatorizados, cada una de las variables mencionadas tiene limitaciones reconocidas y el uso de una sola de ellas no parece ser la forma más adecuada de evaluar la perfusión tisular<sup>8,9</sup>. Más recientemente, estudios clínicos multicéntricos no confirmaron la utilidad del protocolo de Rivers et al., y la medición de la SvcO<sub>2</sub> como guía para reanimar a un paciente fue desafiada<sup>10-12</sup>. Esto llevó a que la última versión de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis no recomendara la utilización de esta variable como meta de reanimación inicial en el manejo de estos pacientes<sup>13</sup>.

Es por esto por lo que se hace necesaria la búsqueda de otros parámetros que evalúen la perfusión tisular para guiar la terapia. Uno de ellos es la diferencia venoarterial de la presión de CO<sub>2</sub> (delta de pCO<sub>2</sub> o ΔpCO<sub>2</sub>), la cual es un punto subrogado de la diferencia de contenido venoarterial de CO<sub>2</sub>. En condiciones fisiológicas, el contenido de CO<sub>2</sub> venoso es mayor que el arterial, producto de la producción de CO<sub>2</sub> a nivel periférico acoplada al consumo de oxígeno y el metabolismo en general. En rangos de normalidad, el contenido presenta una relación lineal con las presiones, por lo cual se ha propuesto la medición de tales presiones. En teoría, los estados de bajo flujo y las fuentes no anaerobias de producción del CO<sub>2</sub> pueden incrementar el contenido venoso y así ampliar la diferencia normal<sup>14,15</sup>.

El delta de  $pCO_2$  ha sido propuesto como un parámetro que puede indicar alteración de la perfusión tisular en diversos contextos clínicos<sup>16,17</sup>, incluyendo la sepsis<sup>14,18</sup>. Sin embargo, su evaluación aún no es recomendada por la guía internacional de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis y no hay claridad sobre su verdadera utilidad durante la reanimación inicial de estos pacientes o como meta de reanimación<sup>4,14</sup>. En el presente estudio se realiza una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de identificar los estudios y resultados del uso del delta de  $pCO_2$  como medida de valor pronóstico o terapéutico en pacientes con sepsis grave o shock séptico.

## Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en la cual se incluyeron estudios originales publicados en formato de texto completo, que tuvieran como objetivo principal evaluar el delta de  $pCO_2$  durante el manejo inicial de pacientes con shock séptico y/o sepsis grave y que incluyeran solo población con este tipo de shock. Se excluyeron estudios que evaluaran población < 18 años o embarazadas. No hubo restricción por tipo de estudio o idioma de la publicación.

La búsqueda se realizó entre enero de 1966 y octubre de 2015, actualizada para noviembre de 2016, en las bases de datos Medline-PubMed, Embase-Elsevier, Cochrane Library y LILACS, con los términos de la estrategia planteada en el protocolo de investigación (anexo 1). Dos autores revisaron los títulos y resúmenes de la búsqueda, identificando los estudios que cumplieron con los criterios de selección. Los desacuerdos entre los investigadores se solucionaron por consenso con un tercer autor. Las referencias de los artículos seleccionados también fueron utilizadas para identificar estudios adicionales.

La información se sintetizó en un formulario de recolección de datos en donde se incluyeron el objetivo, el tamaño de la muestra, las características de la población estudiada, los principales desenlaces y las conclusiones de cada uno de los artículos. Específicamente se recolectaron datos acerca de la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad a 28 días, el gasto cardíaco (GC), el índice cardíaco (IC), otras variables de perfusión tisular, tales como el lactato y la  $SvO_2$ , e intervenciones terapéuticas definidas en la metodología de los estudios. Para la ejecución de esta revisión sistemática se siguieron las directrices de la declaración PRISMA<sup>19</sup>. La evaluación del riesgo de sesgos se efectuó aplicando la propuesta de Altman de evaluación de variables de pronóstico, que utiliza un sistema de semaforización, aplicado a 6 factores: la muestra de pacientes, el seguimiento de los pacientes, el resultado evaluado, la variable que marca el pronóstico (factor pronóstico), el análisis de los datos y el tratamiento subsiguiente a la inclusión en la cohorte<sup>20</sup>. El estudio fue aprobado por el comité de investigación de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Hospital de San José de Bogotá, y el comité de ética de esta última institución.

## Resultados

La búsqueda arrojó un total de 1.375 artículos, de los cuales 1.304 fueron descartados por título y resumen. De los 71

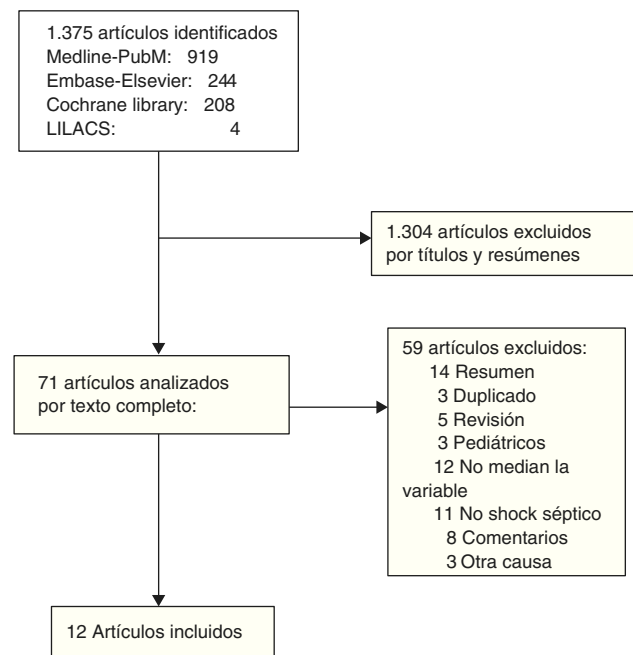


Figura 1 Resumen de la búsqueda de la literatura.

analizados en texto completo, 12 cumplieron los criterios de inclusión<sup>21-32</sup>. No hubo discrepancias entre los revisores. En la figura 1 se muestra el proceso de selección de los artículos incluidos.

Todos los estudios fueron observacionales, 10 prospectivos, 10 publicados en idioma inglés y 2 en chino. En todos los estudios la selección de la muestra fue por conveniencia. Los principales aspectos relacionados con posibles sesgos fueron el tiempo corto de seguimiento y la falta de ajuste estadístico para otros factores pronósticos de importancia (anexo 2).

Las características de los estudios incluidos se muestran en la tabla 1. Los principales resultados se presentan a continuación, según aspectos específicos evaluados con relación al delta de  $pCO_2$ .

## Delta de $pCO_2$ y mortalidad

Tres artículos evaluaron la mortalidad intrahospitalaria relacionada con delta de  $pCO_2$ <sup>22,24,25</sup> y 5, la mortalidad a 28 días<sup>23,26-28,30</sup>. Cinco estudios compararon la mortalidad entre grupos de pacientes con delta de  $pCO_2$  alto y normal al ingreso; en ellos se evidencia un mayor porcentaje de mortalidad en pacientes con delta de  $pCO_2$  alto, sin embargo, las diferencias en los porcentajes fueron variables y en 2 estudios no alcanzaron significación estadística (tabla 2).

En 6 estudios se realizaron otros análisis relacionados con la mortalidad. Trost et al.<sup>24</sup> mostraron que el delta de  $pCO_2$  es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes no ventilados, mientras que Bakker et al.<sup>22</sup> demostraron que en no supervivientes el delta de  $pCO_2$  fue mayor que en los supervivientes ( $5,9 \pm 3,4$  vs.  $4,4 \pm 2,3$ , respectivamente;  $p < 0,05$ ), aunque el resultado estuvo influido por un mayor compromiso pulmonar en el primer grupo y anota en su conclusión que su valor pronóstico fue modesto<sup>24</sup>. Van Beest et al.<sup>25</sup> mostraron que un delta de  $pCO_2 > 6$  mmHg a las 4 h

**Tabla 1** Características principales de los estudios que cumplieron criterios de inclusión

| Autor, año (ref.)                        | n   | Población  | Característica principal del análisis <sup>a</sup>  |
|--|-----|--|---|
| Mecher et al., 1990 <sup>21</sup>        | 37  | Sepsis grave e hipoperfusión                                   | Comparación de 2 grupos clasificados antes de un reto de líquidos<br>$\Delta pCO_2 \leq 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$   |
| Bakker et al., 1992 <sup>22</sup>        | 64  | Shock séptico  | Comparación de 2 grupos clasificados al ingreso a UCI<br>$\Delta pCO_2 \leq 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$   |
| Vallée et al., 2008 <sup>23</sup>        | 50  | Shock séptico, VM, lactato > 2 mmol/L, SvcO <sub>2</sub> > 70% | Comparación de 2 grupos clasificados al T0 (tiempo de inicio de la monitorización)<br>$\Delta pCO_2 \leq 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$<br>Evaluación en T0, T6 y T12  |
| Troskot et al., 2010 <sup>24</sup>       | 71  | Shock séptico o sepsis grave                                   | Comparación de 2 grupos clasificados al ingreso: con VM y sin VM  |
| Van Beest et al., 2013 <sup>25</sup>     | 53  | Shock séptico o sepsis grave                                   | Comparación de 2 grupos clasificados al ingreso<br>$\Delta pCO_2 < 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$  |
| Ospina-Tascón et al., 2013 <sup>26</sup> | 85  | Shock séptico  | Clasificados según el cambio del $\Delta pCO_2$ entre T0 y T6 (normal: $\Delta pCO_2 < 6$ )<br>Persistentemente normal = 36<br>Descendente (alto-normal) = 17<br>Persistentemente alto = 24<br>Ascendente (normal-alto) = 8<br>Mediciones en T0, T6, T12 y T24            |
| Du et al., 2013 <sup>27</sup>            | 172 | Shock séptico  | En T6 clasificados:<br>Grupo 1: SvcO <sub>2</sub> < 70% y $\Delta pCO_2 \geq 6$<br>Grupo 2: SvcO <sub>2</sub> $\geq 70\%$ y $\Delta pCO_2 \geq 6$<br>Grupo 3: SvcO <sub>2</sub> < 70% y $\Delta pCO_2 < 6$<br>Grupo 4: SvcO <sub>2</sub> $\geq 70\%$ y $\Delta pCO_2 < 6$ |
| Zhao et al., 2012 <sup>28</sup>          | 45  | Shock séptico  | Comparación de 2 grupos clasificados al ingreso<br>$\Delta pCO_2 < 6$ y $\Delta pCO_2 \geq 6$   |
| Zhang et al., 2012 <sup>29</sup>         | 52  | Shock séptico o sepsis grave y SvcO <sub>2</sub> > 70%         | Comparación de 2 grupos clasificados al ingreso<br>$\Delta pCO_2 < 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$<br>Mediciones en T0, T6, T12 y T24   |
| Mallat et al., 2014 <sup>30</sup>        | 80  | Shock séptico y VM   | Comparación de 2 grupos clasificados según el $\Delta pCO_2 \leq 6$ y $\Delta pCO_2 > 6$ al T0 y T6   |
| Mallat et al., 2014 <sup>31</sup>        | 22  | Shock séptico, en VM, lactato < 2 mM, 24 h de evolución        | Infusión de dobutamina, dosis inicial: 5 $\mu$ g/kg/min<br>Se incrementó la dosis 5 $\mu$ g/kg/min cada 30 min, hasta 15 $\mu$ g/kg/min<br>Evaluación en los 3 rangos de dosis  |
| Ospina-Tascón et al., 2016 <sup>32</sup> | 75  | Shock séptico  | Comparación de 3 grupos clasificados al ingreso:<br>$\Delta pCO_2 < 6$ , $\Delta pCO_2$ 6-9,9 y $\Delta pCO_2 \geq 10$  |

SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; T24: 24 h después del T0; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VM: ventilación mecánica;  $\Delta pCO_2$ : diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

<sup>a</sup> Los valores de  $\Delta pCO_2$  están dados en mmHg.

**Tabla 2** Porcentaje de mortalidad según el grupo de delta pCO<sub>2</sub>

| Estudio                        | Momento del análisis | Porcentaje de mortalidad |                       | p       |
|--------------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|---------|
|                                |                      | $\Delta pCO_2$ alto      | $\Delta pCO_2$ normal |         |
| Vallée et al. <sup>23</sup>    | T0                   | 54                       | 34                    | 0,16    |
| Van Beest et al. <sup>25</sup> | T0                   | 29                       | 21                    | 0,53    |
| Du et al. <sup>27</sup>        | T0                   | 53,6                     | 23,3                  | < 0,001 |
| Zhao et al. <sup>28</sup>      | T0                   | 60                       | 63                    | > 0,05  |
| Mallat et al. <sup>30</sup>    | T0                   | 59                       | 50                    | 0,42    |
|                                | T6                   | 75                       | 42                    | 0,003   |

T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0;  $\Delta pCO_2$ : diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

**Tabla 3** Relación entre mortalidad y delta de pCO<sub>2</sub><sup>a</sup>

| Estudio                              | Momento del análisis | Análisis estadístico  | p                 |
|--------------------------------------|----------------------|---|-------------------|
| Troskot et al. <sup>24</sup>         | T0                   | HR 4,33 (IC 95% 1,33-14,11) (sin VM)<br>HR 1,25 (IC 95% 0,84-1,86) (con VM)   | 0,0150,27         |
| Van Beest et al. <sup>25</sup>       | T0                   | OR 1,6 (0,5-5,5)  | 0,53              |
|                                      | T4                   | OR 5,3 (0,9-30,7)   | 0,08 <sup>b</sup> |
| Ospina-Tascon et al. <sup>26 c</sup> | T0                   | RR 1,77 (0,97-3,22)   | 0,06              |
|                                      | T6                   | RR 2,23 (1,20-4,13)   | 0,01              |
|                                      | T12                  | RR 2,41 (1,42-4,1)  | 0,001             |
| Du et al. <sup>27</sup>              | T6                   | Porcentajes de mortalidad por grupos:<br>G1 SvcO <sub>2</sub> < 70% y ΔpCO <sub>2</sub> ≥ 6: 50%<br>G2 SvcO <sub>2</sub> > 70% y ΔpCO <sub>2</sub> ≥ 6: 56,1%<br>G3 SvcO <sub>2</sub> < 70% y ΔpCO <sub>2</sub> < 6: 50%<br>G4 SvcO <sub>2</sub> > 70% y ΔpCO <sub>2</sub> < 6: 16,1% | < 0,001           |
| Mallat et al. <sup>30</sup>          | T6                   | Porcentajes de mortalidad por grupos:<br>SvcO <sub>2</sub> > 70% y ΔpCO <sub>2</sub> > 6: 57%<br>SvcO <sub>2</sub> > 70% y ΔpCO <sub>2</sub> ≤ 6: 37%   | 0,22              |

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T4: 4 h después del T0; T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; VM: ventilación mecánica; ΔpCO<sub>2</sub>: diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

<sup>a</sup> Los valores de delta de pCO<sub>2</sub> están dados en mmHg.

<sup>b</sup> Análisis en el grupo con delta pCO<sub>2</sub> > 6 mmHg al T0.

<sup>c</sup> Pacientes con SvmO<sub>2</sub> ≥ 65%.

de ingreso tuvo una OR de 5,3 (IC 95% 0,9-30,7; p = 0,08) para mortalidad intrahospitalaria, mientras que en el estudio de Ospina-Tascon et al.<sup>26</sup>, los pacientes con delta de pCO<sub>2</sub> persistentemente alto durante las primeras 6 h tuvieron una menor supervivencia a 28 días comparados con quienes normalizaron esta variable (log-rank, Mantel-Cox: 19,21, p < 0,001). En el estudio de Du et al.<sup>27</sup> se pudo evidenciar que entre los pacientes que lograron en la reanimación inicial metas terapéuticas de SvO<sub>2</sub>, quienes presentaron delta de pCO<sub>2</sub> alto tuvieron una mayor mortalidad con relación a los que normalizaron esta variable. Este resultado también fue evidenciado en los estudios de Ospina-Tascon et al.<sup>26</sup> y de Mallat et al.<sup>30</sup>, aunque en este último no fue estadísticamente significativo (tabla 3).

### Delta de pCO<sub>2</sub> y variables de perfusión tisular

Nueve estudios evaluaron el delta de pCO<sub>2</sub> con relación a otras variables de perfusión tisular<sup>22,23,25-30,32</sup>. Vallée et al.<sup>23</sup>, Van Beest et al.<sup>25</sup>, Mallat et al.<sup>30</sup> y Zhao et al.<sup>28</sup> encontraron niveles de lactato sérico mayores y SvcO<sub>2</sub> más bajas cuando los pacientes tuvieron delta de pCO<sub>2</sub> > 6 mmHg, comparados con los de delta de pCO<sub>2</sub> < 6 mmHg, mientras que Bakker et al.<sup>22</sup> no reportaron diferencias estadísticamente significativas para el lactato, pero evidenciaron una saturación venosa mixta de oxígeno más baja en el grupo de delta de pCO<sub>2</sub> alto (tabla 4). En el estudio de Ospina-Tascon et al. se clasificaron los pacientes según el valor del delta de pCO<sub>2</sub> de ingreso y de 6 h. El grupo de delta de pCO<sub>2</sub> persistentemente elevado (alto a las 0 y 6 h) tuvo un mayor nivel de lactato comparado con el grupo que normalizó este delta (alto a las 0 horas y normal a las 6 h) (tabla 4).

Tres estudios<sup>23,27,30</sup> encontraron que el porcentaje de disminución del lactato fue mayor cuando los pacientes tuvieron delta de pCO<sub>2</sub> < 6 mmHg. Vallée et al.<sup>23</sup> mostraron una disminución de lactato entre 0 y 12 h de -38 ± 39 vs. -17 ± 33% (p = 0,04), respectivamente, mientras que en el de Mallat et al.<sup>30</sup>, la disminución de lactato entre 0 y 6 h fue de 33,3 ± 28,9 vs. 7,8 ± 41,2 (p = 0,016). Por su parte, Du et al.<sup>27</sup> realizaron un estudio en el que clasificaron los pacientes según la meta de SvcO<sub>2</sub> y el delta de pCO<sub>2</sub> a las 6 h. En el grupo de pacientes que lograron meta de SvcO<sub>2</sub>, la depuración de lactato fue mayor entre el subgrupo con delta de pCO<sub>2</sub> normal comparado con el de delta de pCO<sub>2</sub> alto, 0,21 ± 0,31 vs. 0,01 ± 0,61 (p = 0,023) respectivamente, mientras que en el grupo que no lograron metas de SvcO<sub>2</sub> no se observaron estas diferencias (-0,04 ± 0,43 vs. -0,09 ± 0,59, respectivamente)<sup>27</sup>.

Un estudio analizó la perfusión microvascular evaluada por videomicroscopia y el delta de pCO<sub>2</sub>. En este se mostró que un mayor delta de pCO<sub>2</sub> se relacionó con una menor proporción de vasos pequeños perfundidos, menor densidad capilar funcional y mayor índice de heterogeneidad (tabla 4).

### Delta de pCO<sub>2</sub> y gasto cardíaco o índice cardíaco

Nueve artículos evaluaron la relación entre el delta de pCO<sub>2</sub> y el GC o IC<sup>21,28-30</sup>. Cinco compararon los promedios del IC o GC en los grupos con delta de pCO<sub>2</sub> alto o bajo. En todos encontraron que valores de delta de pCO<sub>2</sub> > 6 mmHg se asociaron con un menor GC o IC<sup>22,23,28-30</sup>. Adicionalmente, la correlación calculada entre el delta de pCO<sub>2</sub> y el IC o GC fue discreta (tabla 5). En ningún caso el coeficiente de correlación fue mayor de 0,7.

**Tabla 4** Variables de perfusión tisular y delta pCO<sub>2</sub>

| Estudio                              | Momento del análisis | Variable          | ΔpCO <sub>2</sub> normal              | ΔpCO <sub>2</sub> alto                       | p                   |
|--------------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------|--|---------------------|
| Bakker et al. <sup>22</sup>          | T0                   | Lactato           | 5,6 ± 3,9                             | 6,2 ± 5                                      | > 0,05              |
|                                      |                      | SvmO <sub>2</sub> | 66% ± 10                              | 50% ± 14                                     | < 0,01              |
| Vallée et al. <sup>23</sup>          | T0                   | Lactato           | 5,6 ± 3,6                             | 7,5 ± 3,7                                    | 0,007               |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 78% ± 5                               | 75% ± 5                                      | 0,007               |
| Van Beest et al. <sup>25</sup>       | T0                   | Lactato           | 2,8 ± 3,1                             | 3,9 ± 2,9                                    | < 0,001             |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 74,5% ± 9,3                           | 71,1% ± 7,1                                  | < 0,001             |
| Ospina-Tascon et al. <sup>26 a</sup> | T6                   | Lactato           | G1: 1,3<br>(0,9-2,3)<br>G2: 2 (1-3,5) | G3: 3,3<br>(2,1-6,8)<br>G4: 2,9<br>(1,1-7,1) | < 0,05              |
| Zhao et al. <sup>28</sup>            | T0                   | Lactato           | 3,4 ± 2,1                             | 5,7 ± 4,5                                    | < 0,05              |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 74% ± 9                               | 67% ± 8                                      | < 0,05              |
|                                      | T24                  | Lactato           | 2,5 ± 1,6                             | 3,6 ± 1,5                                    |                     |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 77% ± 9                               | 73% ± 6                                      |                     |
| Zhang et al. <sup>29</sup>           | T0                   | Lactato           | 3,12 ± 0,88                           | 4,57 ± 1,61                                  | < 0,01              |
|                                      | T12                  | Lactato           | 2,66 ± 0,78                           | 4,31 ± 1,43                                  | < ,01               |
|                                      | T24                  | Lactato           | 1,74 ± 0,67                           | 3,89 ± 1,4                                   | < 0,01              |
| Mallat et al. <sup>30</sup>          | T0                   | Lactato           | 3,2 (1,6-5,9)                         | 3,6 (2,2-8,5)                                | 0,26                |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 73% (65-80)                           | 61% (53-63)                                  | < 0,0001            |
|                                      | T6                   | Lactato           | 2,0 (1,2-3,5)                         | 3,6 (2,1-8,4)                                | 0,002               |
|                                      |                      | SvcO <sub>2</sub> | 73% (70-76)                           | 63% (51-71)                                  | < 0,0001            |
| Ospina-Tascón et al. <sup>32</sup>   | T0                   | PVP               | 83,9                                  | 56,8   | < 0,05              |
|                                      |                      | DCF               | 7,8                                   | 4,9  | < 0,05              |
|                                      |                      | IH                | 0,24                                  | 0,46   | < 0,05              |
|                                      | T6                   | PVP               | 85,5                                  | 61,7   | < 0,05              |
|                                      |                      | DCF               | 8,2                                   | 5,4  | < 0,05              |
|                                      |                      | IH                | 0,15                                  | 0,52   | < 0,05 <sup>b</sup> |

DCF: densidad capilar funcional; IH: índice de heterogeneidad; PVP: porcentaje de vasos pequeños perfundidos; SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno; SvmO<sub>2</sub>: saturación venosa mixta de oxígeno; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; T24: 24 h después del T0; ΔpCO<sub>2</sub>: diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

<sup>a</sup> G1: ΔpCO<sub>2</sub> alto al T0 y normal al T6; G2: ΔpCO<sub>2</sub> normal al T0 y normal al T6; G3: ΔpCO<sub>2</sub> alto al T0 y alto al T6; G4: ΔpCO<sub>2</sub> normal al T0 y alto al T6.

<sup>b</sup> Significación estadística solo entre el grupo de ΔpCO<sub>2</sub> normal y ΔpCO<sub>2</sub> 6-9,9 mmHg.

## Delta de pCO<sub>2</sub> e intervenciones terapéuticas

Mallat et al.<sup>31</sup> encontraron una disminución estadísticamente significativa del delta de pCO<sub>2</sub> cuando se administró dobutamina en una dosis creciente entre 5 y 15 μg/kg/min, mientras que Mecher et al.<sup>21</sup> evaluaron la respuesta del delta de pCO<sub>2</sub> ante un reto de líquidos, encontrando mejoría en esta variable luego de la administración de coloides.

## Discusión

La presente revisión sistemática documentó que la mayor parte de las publicaciones del delta de pCO<sub>2</sub> en población con sepsis grave y shock séptico son de los últimos 6 años. Aun cuando hay evidencia de su potencial utilidad desde finales de los años 80<sup>16,17</sup>, y 2 artículos identificados son de principios de los 90<sup>21,22</sup>, el interés más reciente en la

investigación de este parámetro está posiblemente vinculado a las múltiples limitaciones expuestas en la utilización de las variables más recomendadas en el manejo de estos pacientes: el lactato y la SvO<sub>2</sub><sup>33,34</sup>. La evaluación de la microcirculación con métodos más novedosos y la evidencia de alteraciones de la microcirculación a pesar de la normalidad aparente en las variables macrodinámicas, incluyendo la SvO<sub>2</sub>, ponen en evidencia la necesidad de buscar variables adicionales<sup>8,9</sup>.

Los estudios mostraron, en general, que los valores altos de delta del pCO<sub>2</sub> se relacionaron con unos peores resultados clínicos, incluyendo deterioro de parámetros hemodinámicos, de perfusión tisular y una mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a 28 días. En cuanto a la mortalidad, cabe resaltar la importancia de las mediciones seriadas de esta variable en su valor pronóstico. En los estudios que aportaron datos de mediciones seriadas, se observó que la segunda medida del delta de pCO<sub>2</sub> se relacionaba más con

**Tabla 5** Índice cardíaco o gasto cardíaco y su correlación con el delta de pCO<sub>2</sub><sup>a</sup>

| Estudio                            | Tiempo de análisis | Grupo de análisis        |                           | Estadístico de correlación        |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
|                                    |                    | ΔpCO <sub>2</sub> normal | ΔpCO <sub>2</sub> alto    |                                   |
| Mecher et al. <sup>21</sup>        | Basal              | IC = 3,0 ± 0,2           | 2,3 ± 0,2                 | r = 0,42 (p < 0,01) <sup>b</sup>  |
| Bakker et al. <sup>22</sup>        | T0                 | IC = 3,8 ± 2,0           | 2,9 ± 1,3 (p < 0,01)      |                                   |
| Vallée et al. <sup>23</sup>        | T0                 | IC = 4,3 ± 1,6           | 2,7 ± 0,8 (p < 0,0001)    | r = 0,57 (p < 0,0001)             |
|                                    | T6                 |                          |                           | r = 0,58 (p < 0,0001)             |
|                                    | T12                |                          |                           | r = 0,58 (p < 0,0001)             |
| Troskot et al. <sup>24</sup>       | T0                 |                          |                           | r = -0,21 (p = 0,162)             |
| Van Beest et al. <sup>25</sup>     | T0                 | IC = 4,1 ± 1             | 3,3 ± 1 (p = 0,01)        | R <sup>2</sup> = 0,07 (p < 0,001) |
| Ospina-Tascon et al. <sup>26</sup> | T0                 |                          |                           | r = 0,16 (p < 0,01)               |
|                                    | T0                 |                          |                           |                                   |
| Zhao et al. <sup>28</sup>          | T0                 | IC = 4,5 ± 2,1           | 3,1 ± 1,5 (p < 0,05)      |                                   |
|                                    | T24                | IC = 4,4 ± 1,3           | 3,2 ± 0,8 (p < 0,05)      |                                   |
| Zhang et al. <sup>29</sup>         | T0                 | GC = 7,19 ± 1,34         | 5,23 ± 0,84 (p < 0,001)   | r = -0,50 (p < 0,0001)            |
|                                    | T12                | GC = 7,32 ± 1            | 5,43 ± 0,78 (p < 0,001)   | r = -0,62 (p < 0,0001)            |
|                                    | T24                | GC = 7,37 ± 0,79         | 5,72 ± 0,64 (p < 0,001)   | r = -0,46 (p < 0,0001)            |
| Mallat et al. <sup>30</sup>        | T0                 | IC = 3,9 (3,3-4,7)       | 2,9 (2,3-3,1), p = 0,0001 | r = -0,69 (p < 0,0001)            |
|                                    | T6                 | IC = 4,2 (3,2-5,0)       | 3,3 (2,5-4,2), p = 0,004  | r = -0,54 (p < 0,0001)            |

GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; r: coeficiente de correlación; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinación; T0: tiempo cero (tiempo de ingreso del paciente al estudio); T6: 6 h después del T0; T12: 12 h después del T0; T24: 24 h después del T0; ΔpCO<sub>2</sub>: diferencia venoarterial de dióxido de carbono.

<sup>a</sup> El gasto cardíaco se expresa en L/min y el índice cardíaco, en L/min/m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Cambio del índice cardíaco vs. cambio del ΔpCO<sub>2</sub> poscarga de líquidos.

la mortalidad que la medida inicial<sup>25,30</sup>. Aun cuando diversos estudios han demostrado que tanto la SvO<sub>2</sub> como el lactato, de forma individual, tienen significado pronóstico en cuanto a la mortalidad<sup>5,6,35</sup>, obtener la medición del delta de pCO<sub>2</sub> pareciera ofrecer información adicional. Lo anterior se observa en 3 estudios que analizaron a los pacientes que lograron metas adecuadas de SvO<sub>2</sub> a las 6 h de reanimación, en quienes tener un delta de pCO<sub>2</sub> normal implicó un mejor pronóstico para estos pacientes. Esto puede indicar la utilidad de realizar un enfoque seriado durante la reanimación inicial de los pacientes con shock séptico, en el cual primero se logre la meta de SvO<sub>2</sub> y seguidamente se logre una meta adicional utilizando el delta de pCO<sub>2</sub>. El punto de corte de 6 mmHg para categorizar los 2 grupos (normal y alto) fue bastante consistente a través de todos los estudios y, en general, hacían referencia al estudio de Bakker et al.<sup>22</sup> para tomar este parámetro.

Sin embargo, es importante anotar que la importancia de las mediciones seriadas ha sido mejor establecida para el caso del lactato. Al respecto, la importancia de los porcentajes de disminución (clearance) de lactato, incluso como meta de reanimación, ha sido documentada tanto en sepsis como en población general de pacientes críticos<sup>6,36</sup>. En nuestra investigación, los estudios que analizaron el delta de pCO<sub>2</sub> en relación con el porcentaje de disminución del lactato<sup>23,27,30</sup> evidenciaron que este porcentaje de disminución fue mayor en los grupos de pacientes con delta bajo, sobre todo si es evaluado a las 6 h, lo cual refuerza la importancia de la medición seriada del delta de pCO<sub>2</sub> y también evidencia la potencial utilidad de las mediciones en conjunto con el lactato.

Teniendo en cuenta que el aumento del delta de pCO<sub>2</sub> se relaciona con los estados de bajo flujo y la acumulación del CO<sub>2</sub> secundario a un fenómeno de estancamiento, un

grupo de estudios evaluó la relación de este parámetro con el GC o el IC. Estos estudios mostraron en general una relación inversa esperada entre las 2 variables, sin embargo, algunos mostraban coeficientes de correlación o de determinación bajos entre las 2, aun cuando fuera estadísticamente significativo<sup>21,22,24</sup>, observándose además una alta dispersión de los puntos analizados. Adicionalmente, 2 estudios no mostraron tal relación<sup>24,26</sup>. Lo anterior puede ser muestra de la complejidad fisiopatológica en la interpretación del aumento del delta de pCO<sub>2</sub> en el contexto de estos pacientes y, además, la evidente variabilidad individual que hay en tales casos. Por lo tanto, su valor para evaluar de forma indirecta el GC puede llegar a ser inconsistente.

Además de su implicación en el pronóstico, 2 estudios evaluaron el impacto de intervenciones terapéuticas sobre el delta de pCO<sub>2</sub>, demostrando que la administración de líquidos o inotrópicos puede tener un impacto positivo sobre esta variable. Esto es algo importante, ya que conocer de antemano como se puede modificar esta variable es relevante a la hora de construir un algoritmo de manejo para estos pacientes, en el escenario de un estudio clínico que evalúe el delta de pCO<sub>2</sub> como meta de reanimación en los pacientes con shock séptico.

A pesar de la evidencia encontrada, diversos autores han planteado las limitaciones de esta variable en la evaluación de la hipoperfusión tisular. El delta de pCO<sub>2</sub> puede estar normal en casos de hipoperfusión evidente y GC elevado y también puede estar incrementado en ausencia de hipoperfusión teniendo en cuenta el efecto Haldane<sup>37</sup>. Es por esto por lo que se ha propuesto la evaluación de los contenidos de CO<sub>2</sub> en relación con los del oxígeno como otra forma de acercarse al estado de perfusión tisular. La relación Cv-aCO<sub>2</sub>/Da-vO<sub>2</sub> es una variable que puede identificar pacientes con metabolismo anaerobio en diversas condiciones críticas

incluyendo el shock séptico<sup>38-40</sup>, por lo que este parámetro también puede tener relevancia clínica en el manejo de pacientes con sepsis.

En los últimos años, nuevos métodos para evaluar de forma más directa la perfusión tisular han sido desarrollados<sup>41</sup>. Uno de ellos es la utilización de la video-microscopia sublingual con técnica de corriente lateral de campo oscuro, la cual ofrece diversos parámetros para evaluar la microcirculación. Utilizando este dispositivo, se han documentado diversas alteraciones microcirculatorias en pacientes con shock séptico y su mejoría con ciertas intervenciones<sup>42-44</sup>. Sin embargo, la utilización de esta tecnología al lado de la cama del paciente tiene múltiples desafíos y aún no se encuentra establecida su importancia en el manejo de estos pacientes. Es por esto por lo que continúan vigentes los parámetros de fácil medición como los discutidos anteriormente. Al respecto, el estudio de Ospina-Tascón et al.<sup>32</sup> aporta datos importantes, teniendo en cuenta que el delta de pCO<sub>2</sub> fue la variable que mejor se relacionó con alteraciones microcirculatorias, aun cuando el significado clínico de estas relaciones no está bien definido.

Teniendo en cuenta lo anterior, ¿debe ser el delta de pCO<sub>2</sub> una variable que se utilice como meta de reanimación en pacientes con shock séptico?; la respuesta aún no se encuentra disponible, y como es esperable, la hipótesis debe estar sujeta a la evaluación en ensayos clínicos. La SvO<sub>2</sub> y el lactato son las variables que más se han evaluado en estos pacientes, y la guía más reciente de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis recomienda solo la medición del lactato<sup>4</sup>; por lo tanto, la forma en que se debe involucrar el delta de pCO<sub>2</sub> en el manejo de estos pacientes y de relacionarlo con las variables antes mencionadas no es clara, pensado, por ejemplo, en qué se debe «normalizar» primero, cuántas metas de reanimación deben ser logradas o cómo se debe llegar a cumplir las mismas. Lo anterior, sin embargo, no priva de la posibilidad de que el delta de pCO<sub>2</sub> sea tenido en cuenta en el manejo de los pacientes con shock séptico, en el contexto de un enfoque multimodal en conjunto con otras variables, con mediciones seriadas, de forma individualizada, durante la reanimación inicial. De hecho, el consenso más reciente de shock circulatorio y monitorización hemodinámica de la Sociedad Europea de Medicina de Cuidados Intensivos recomienda la medición de esta variable como parte de la evaluación y el manejo del paciente con shock séptico que tenga un catéter venoso central<sup>45</sup>.

En el presente estudio no fue posible realizar un metaanálisis teniendo en cuenta la alta heterogeneidad propia de los diseños de los estudios, los reportes de los resultados y la naturaleza de la enfermedad. Una de las limitaciones de la revisión sistemática fue que incluyó estudios del delta del pCO<sub>2</sub> en población exclusiva de pacientes con sepsis grave y shock séptico, privando así de la posibilidad de extenderlo a un contexto más amplio de pacientes críticos y ampliar el análisis de sus potenciales usos y limitaciones; sin embargo, esto fue también parte fundamental del propósito del mismo. Algunos estudios que analizaron el delta de pCO<sub>2</sub> en poblaciones de pacientes críticos no fueron tenidos en cuenta, aunque contaran con pacientes con sepsis grave y shock séptico, ya que no siempre se mostraban los resultados en estos últimos pacientes<sup>38,46</sup>. Otros estudios de pacientes con shock séptico analizaron el delta de pCO<sub>2</sub>; sin

embargo, al no ser el objetivo principal, la evaluación de esta variable era limitada<sup>39,47,48</sup>.

Se puede concluir que el delta de pCO<sub>2</sub> ha sido evaluado en el manejo de los pacientes con sepsis grave y shock séptico con mayor frecuencia en los últimos años, y que sus valores altos se relacionaron en la mayor parte de los casos con peores resultados clínicos, incluyendo menor IC, lactato alto, SvO<sub>2</sub> más bajas, menores tasas de depuración de lactato y mayor mortalidad, aunque los estudios fueron heterogéneos y con algunas limitaciones metodológicas. Aun cuando no se ha investigado su utilidad en una investigación clínica dentro de un protocolo de reanimación inicial de pacientes con sepsis grave y shock séptico, los resultados en conjunto demuestran que puede ser una variable a tener en cuenta en el manejo de estos pacientes.

## Autoría

Juan José Diaztagle: idea de investigación, diseño del protocolo, búsqueda de datos, análisis de resultados, discusión del artículo, redacción.

Jorge Camilo Rodríguez: diseño del protocolo, búsqueda de datos, análisis de resultados, discusión del artículo.

John Jaime Sprockel Díaz: diseño del protocolo, análisis de resultados, discusión del artículo.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Agradecimientos

A Diana Buitrago, de la División de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por su valioso apoyo en la búsqueda de la información.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.medin.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.medin.2017.03.008)

## Bibliografía

1. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
2. Angus D, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Drug Targets.* 2006;6:207-12.
3. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29:655-60.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
6. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation



- as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303:739–46.
7. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99:956–62.
  8. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Regueira T. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:280–6.
  9. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascón GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: Clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014;4:30.
  10. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93.
  11. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–506.
  12. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
  13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
  14. Mallat J, Vallet B. Difference in venous-arterial carbon dioxide in septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:419–25.
  15. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016;42:1801–4.
  16. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation*. 1986;74:1071–4.
  17. Adroge HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. *N Engl J Med*. 1989;320:1312–6.
  18. Lind L. Venous-arterial carbon dioxide and pH gradients and survival in critical illness. *Eur J Clin Invest*. 1995;25:201–5.
  19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6, e1000097.
  20. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ*. 2001;323:224–8.
  21. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med*. 1990;18:585–9.
  22. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992;101:509–15.
  23. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguetta J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: An additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008;34:2218–25.
  24. Troškot R, Simurina T, Zizak M, Majstorovic K, Marinac I, Mrakovcic-Sutic I. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat Med J*. 2010;51:501–8.
  25. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med*. 2013;39:1034–9.
  26. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincon DF, Umana M, Tafur JD, Gutierrez A, Garcia AF, 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.
  27. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care*. 2013;28:1110.e1–5.
  28. Zhao HJ, Huang YZ, Liu AR, Yang CS, Guo FM, Qiu HB, et al. [The evaluation value of severity and prognosis of septic shock patients based on the arterial-to-venous carbon dioxide difference] Chinese. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51:437–40.
  29. Zhang L, Ai Y, Liu Z, Ma X, Ming G, Zhao S, et al. [Significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference for early goal-directed therapy in septic patients] Chinese. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012;37:332–7.
  30. 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;31:371–80.
  31. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, et al. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med*. 2014;40:404–11.
  32. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madrián HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42:211–21.
  33. Rivers E, Elkin R, Cannon CM. Counterpoint: Should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? No. *Chest*. 2011;140:1408–13.
  34. Jones AE. Point: Should lactate clearance be substituted for central venous oxygen saturation as goals of early severe sepsis and septic shock therapy? Yes. *Chest*. 2011;140:1406–8.
  35. Arnold R, Shapiro N, Jones A, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009;32:35–9.
  36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleseswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:752–61.
  37. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O<sub>2</sub> content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2015;41:796–805.
  38. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013;41:1412–20.
  39. 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;19:126.
  40. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauv-liege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO<sub>2</sub> difference with arteriovenous O<sub>2</sub> content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:272–7.
  41. Lima A. Current status of tissue monitoring in the management of shock. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:274–8.
  42. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:98–104.

43. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:1443–8.
44. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34:403–8.
45. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–815.
46. Cuschieri J, Rivers E, Donnino M, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31:818–22.
47. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med.* 2013;39:1435–43.
48. Hernández G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Robegno N, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care.* 2012;27:283–8.