

**Descripción de parámetros de perfusión de pacientes con terapia de oxigenación por
membrana extracorpórea en LaCardio**

Autor Principal:

Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Trabajo presentado como requisito para optar por el

Título de **Anestesiólogo Cardiorácico**

Bogotá – Colombia

2022

**Descripción de parámetros de perfusión de pacientes con terapia de oxigenación por
membrana extracorpórea en LaCardio**

Autores

Juan Sebastián Montoya-Beltrán

Maria Paula Giraldo Restrepo

Germán Andrés Franco-Gruntorad

Carlos Miguel Santacruz Escudero

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Anestesiología Cardiotorácica

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2022

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Descripción de parámetros de perfusión de pacientes con terapia de oxigenación por membrana extracorpórea en LaCardio

Instituciones participantes: Universidad del Rosario – Fundación Cardioinfantil - LaCardio

Tipo de investigación: Estudio observacional descriptivo de cohorte retrospectiva

Investigador principal: Juan Sebastián Montoya Beltrán

Investigadores asociados: María Paula Giraldo Restrepo, Germán Andrés Franco Gruntorad, Carlos Miguel Santacruz Escudero

Asesor clínico o temático: Germán Andrés Franco Gruntorad, Carlos Miguel Santacruz Escudero

Asesor metodológico: Ana María Pedraza, Carolina Gómez Sánchez

Tabla de contenido

1.	<i>Introducción</i>	6
1.1.	<i>Planteamiento del problema</i>	6
1.2.	<i>Justificación</i>	7
2.	<i>Marco Teórico</i>	9
3.	<i>Pregunta de investigación</i>	21
4.	<i>Objetivos</i>	22
4.1.	<i>Objetivo general</i>	22
4.2.	<i>Objetivos específicos</i>	22
5.	<i>Metodología</i>	23
6.	<i>Aspectos éticos</i>	32
7.	<i>Administración del proyecto</i>	33
8.	<i>Resultados</i>	34
9.	<i>Discusión</i>	41
10.	<i>Conclusiones</i>	46
11.	<i>Referencias</i>	48

RESUMEN

Introducción: Los pacientes sometidos a ECMO-VA, se encuentran en esta situación debido a que por su gravedad requieren de un soporte mecánico completo o parcial de la función cardiopulmonar, garantizar adecuados estados de perfusión tisular es objetivo primordial en este tipo de pacientes

Es importante describir el comportamiento de parámetros de perfusión (NIRS cerebral, lactato arterial, Saturación venosa, ΔCO_2) durante la terapia en aras de evaluar la misma

Metodología Se realizó un estudio descriptivo observacional de una cohorte retrospectiva 722 momentos pareados de parámetros clásicos y gasometría de 28 ECMO-VA entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019 realizando mediciones de estadística descriptiva y un análisis bivariado entre muestras de gasometría venosa y premembrana.

Resultados: Once pacientes fallecieron nueve en terapia, dos fuera de terapia. De un fallecido no se obtuvieron datos; La $i\text{DO}_2/i\text{VO}_2$ promedio fue 4,2:1 ($\text{SD} \pm 1,91$) en terapia, los valores de todos los parámetros de perfusión evaluados estuvieron dentro de lo definido dentro de valores de normalidad, acorde con la literatura de referencia.

Entre sobrevivientes y fallecidos hubo diferencias significativas, encontrándose NIRS cerebral más bajo ($p=0,003$) y lactato elevado ($p=0,001$) en los fallecidos; No hubo diferencias entre el ΔCO_2 ($p=0,27$) , ni SvO_2 ($p=0,25$).

Se encontraron diferencias entre saturaciones venosas y premembrana cercanas al 4% ($p=0,06$) cuando se evaluaron muestras pareadas.

Conclusiones: Los parámetros de perfusión descritos de pacientes se mantuvieron en dentro metas óptimas de referencia, con adecuados índices de aporte y demanda; Los fallecidos presentaron NIRS basales más bajos y lactato más elevado

Palabras claves: *ECMO, venoarterial, Oxigenación por membrana extracorpórea, , Parámetros de perfusión, mortalidad*

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

Desde su concepción en los años 50 (1), la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o en ocasiones conocida como soporte vital extracorpóreo (ECLS) se ha presentado como opción de manejo en pacientes críticamente enfermos que requieren soporte parcial o total de la función pulmonar y/o cardíaca(2,3)

Su uso e implementación fue limitado durante gran parte de finales de siglo XX dada su elevada tasa de mortalidad(4), quedando relegada a casos específicos en manejo de pacientes pediátricos, sin embargo con el avance de la tecnología en la última década ha resurgido como método viable de manejo en pacientes que requieren soporte cardíaco y pulmonar pese a manejos convencionales óptimos.(3,5)

Dado que los pacientes sometidos a este tipo de terapia requieren de monitoria continua de parámetros vitales y hemodinámicos se ha hecho imprescindible el uso de distintos métodos de evaluación de la perfusión (6); entre las que se destacan la saturación venosa mixta de O₂ (SvO₂), el valor absoluto del lactato y su aclaramiento(7), la espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), además de parámetros clásicos hemodinámicos; sin embargo, estos parámetros en muchas ocasiones pueden ser inconsistentes particularmente en pacientes con fisiología extracorpórea. (8,9)

Muchos de estos métodos de monitoria tienen limitaciones ya sea por disponibilidad de equipos o de recursos (SvO₂, NIRS) y otros como el lactato requieren de medidas a lo largo del tiempo para poder determinar su utilidad. (10)

Se ha especulado acerca del Δ PCO₂ veno-arterial (Definido como la resta aritmética entre la presión parcial de Dióxido de carbono venoso y la presión parcial de dióxido de carbono de arterial en muestras de gasometría) como posible indicador de perfusión en modelos de sepsis, correlacionándose con valores absolutos de lactato(11,12), adicionalmente se ha demostrado que pacientes con Δ PCO₂ elevados presentan mayor mortalidad en pacientes en contexto peri operatorio(12,13).

Adicionalmente dichos cambios en el valor de la PCO₂ se presentan como una variable hemodinámica indicativa de flujo sanguíneo tisular, dado que la mayor parte de tejidos producen CO₂ ya sea por aumento en el consumo y demanda de oxígeno, así como como

disminución en el flujo sanguíneo a los tejidos; por lo tanto no es necesaria la hipoxia tisular para generar un desbalance entre aporte y demanda(14).

Por todos los motivos ya expuestos se hace evidente que no existe un método universal de monitoría que permita la evaluación hemodinámica de los pacientes en ECMO en particular de pacientes con soporte ventricular de tipo venoarterial; el método ideal de monitoría debe ser fácil de aplicar, de acceso sencillo, fiable, comparable y que permita guiar la terapia de oxigenación extracorpórea con la mayor inmediatez posible; expuesto lo anterior se planteo describir los parámetros de perfusión clásicos antes referidos, así como los derivados del cálculo de diferenciales de CO_2 por muestras de gases arteriovenosos en un grupo de pacientes sometidos a terapia ECMO-VA(15,16)

1.2. Justificación

Tradicionalmente el método de evaluación de la perfusión de un paciente sometido a soporte de circulación extracorpórea tipo EMCO se basa en parámetros hemodinámicos y de monitoreo externo extrapolados del paciente crítico, estos pueden ser poco sensibles en la detección de hipoperfusión o no estar validados en este tipo de terapia. Los métodos disponibles incluyen sistemas de monitoreo local como el NIRS y la saturación venosa de oxígeno (7,17). Parámetros clásicos como tensión arterial sistólica o diastólica pueden no ser aplicables dado que no en todos los casos existe presión de pulso y se pierde la pulsatilidad durante la terapia (7,17).

Adicionalmente se ha extrapolado desde modelos de sepsis y choque cardiogénico convencional el ΔPCO_2 como método de análisis del aporte/consumo metabólico de oxígeno a nivel tisular y por consiguiente funcionar como marcador de morbimortalidad asociada a pacientes sometidos a ECMO (18)

La Fundación Cardioinfantil – LaCardio, posee experiencia en el manejo de pacientes en soporte extracorpóreo en contexto intra y extraoperatorio, siendo uno de los centros nacionales con la capacidad y el volumen anual de pacientes, (superior a 12 terapias por año)

para poder establecer un grupo de soporte extracorpóreo reconocido, particularmente en el manejo de ECMO veno-arterial. (19–21).

El grupo investigador conformado un fellow de anestesiología cardiotorácica del programa de la Universidad del Rosario con base en la Fundación Cardioinfantil- LaCardio y Anestesiólogos encargados del grupo de soporte extracorpóreo de la institución, son el equipo ideal para orientar el interrogante planteado, dada la experiencia acumulada como grupo de manejo y la frecuencia de la aplicación de ECMO como terapia puente a recuperación, decisión, cirugía (especialmente cirugía cardiovascular) y/o trasplante cardiaco o pulmonar.

Los hallazgos derivados del presente estudio pueden ser de impacto en la potencial población a ser sometida a terapias extracorpórea al caracterizar el comportamiento de métodos sencillos y de fácil interpretación para guiar la terapia con el eventual objetivo de impactar desenlaces; por lo tanto la medición ΔPCO_2 , Saturación venosa, lactato arterial; en contexto de pacientes críticamente enfermos sometidos a ECMO veno-arterial(15,16)

2. Marco Teórico

2.1. *Que es la Oxigenación por membrana extracorpórea*

ECMO es un acrónimo de “*Extra Corporeal Membrane Oxigenation*”; el cual traducido al español corresponde a Oxigenación por membrana extracorpórea; hace referencia es una terapia que se utiliza en caso de requerir soporte vital en pacientes con enfermedad pulmonar o cardiaca severa que puede ser considerada como un método adaptado de bypass cardiopulmonar convencional con el fin de obtener un soporte prolongado (22).

Esta terapia se basa en una serie de equipos, cánulas, tuberías, bombas y oxigenador, que dispuestos en un circuito de circulación extracorpórea proveen de soporte cardiopulmonar parcial o total.

2.2. *Breve Reseña Histórica del uso y desarrollo de la terapia ECMO*

La oxigenación por membrana extracorpórea surge como concepto en la década de 1950 con la invención de la máquina corazón-pulmón en el contexto de cirugía cardiaca (1), su desarrollo fue progresivo hasta que cerca de veinte años después se inició su utilización en pacientes con patología pulmonar asociada a síndrome de dificultad respiratoria del adulto; es de particular importancia en la historia del desarrollo de la terapia la utilización en 1971 de un dispositivo similar a lo que hoy se puede denominar ECMO en un paciente de 24 años con trauma aórtico secundario a un accidente de tránsito que desarrolla pulmón de choque tras el mismo, siendo aplicada por un periodo comprendido de 3 días(23). Sin embargo, los desenlaces de mortalidad frecuente y éxito limitado disminuyeron el interés en la aplicación de la técnica.

A partir de contados casos de éxito de uso de la terapia en población neonatal, especialmente a partir de 1979, comienza nuevamente a expandirse su uso siendo de interés especial los pacientes con compromiso pulmonar refractario al manejo convencional optimo; y siendo lentamente extrapolado a su uso en adultos.(3)

Dado al aumento progresivo de casos realizados en los Estados unidos se funda el registro nacional de ECMO neonatal en 1984 siendo este la organización base para lo que

posteriormente configuraría la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (*ELSO – Extracorporeal Life Support Organization*) promoviéndose el registro voluntario de casos y desenlaces. En la última década se ha observado un aumento gradual y marcado desde la epidemia de influenza A-H1N1, el aumento de casos de SDRA durante la epidemia, revivió el interés y el uso de esta terapia siendo cada vez más disponible y aceptada para el manejo de patología crítica cardiopulmonar (24,25)

De acuerdo con los registros de la ELSO, se han realizado al 2016 mas de 78.000 casos de soporte vital extracorpóreo en diferentes escenarios con tasas de sobrevivencia en franco aumento desde su introducción en los años 70. (26)

2.3. Configuraciones de ECMO

La oxigenación por membrana extracorpórea puede presentar múltiples configuraciones sin embargo todas se derivan de dos configuraciones básicas (27,28):

- ECMO veno – venoso
- ECMO veno – arterial

Cada uno cuenta con indicaciones generales y características:

El ECMO v-v se utiliza en casos de falla respiratoria refractaria a manejo óptimo con parámetros de ventilación mecánica, por lo tanto, es un método que aporta oxigenación (soporte pulmonar) a pacientes que en principio tienen buena función cardíaca.

El ECMO v-v drena sangre del sistema venoso y la retorna al sistema venoso, por lo que dependen de una función cardíaca conservada para mantener la perfusión sistémica.(29)

El ECMO v-a se utiliza en casos que requieran de soporte cardiopulmonar, es decir cuando además de requerimientos insuficientes en la oxigenación del paciente, este NO cuenta con la capacidad para distribuir el flujo de sangre oxigenada al resto de tejidos y por lo tanto requiere que el sistema sustituya la función cardíaca. (6,29)

El sistema drena la sangre por el sistema venoso y es retornada al sistema arterial, al igual que el v-v puede requerir de múltiples canulaciones y pueden ser de abordaje centrales y/o periféricos.

El objetivo de ambas configuraciones siempre se encaminará a un desenlace óptimo principalmente para el órgano objetivo que indica la colocación de la terapia; ya sea la recuperación del órgano, terapias de larga duración o definitivas y en casos seleccionados trasplante.

Cabe resaltar que en casos de hipoxemia con hipercapnia severas se han adaptado las configuraciones de circulación extracorpórea con el objetivo primario de reducir los niveles sanguíneos de dióxido de carbono (ECCO2R) y permitir la reducción de parámetros ventilatorios hasta niveles ultra-protectores. Sin embargo pese a su característica “extracorpórea” los sistemas de extracción de CO₂ por sí solos no corresponden a un soporte vital extracorpóreo como el ECMO clásico pese a que este último puede llegar a ajustarse para cumplir con criterios de extracción en puente a trasplante pulmonar y SDRA.(30)

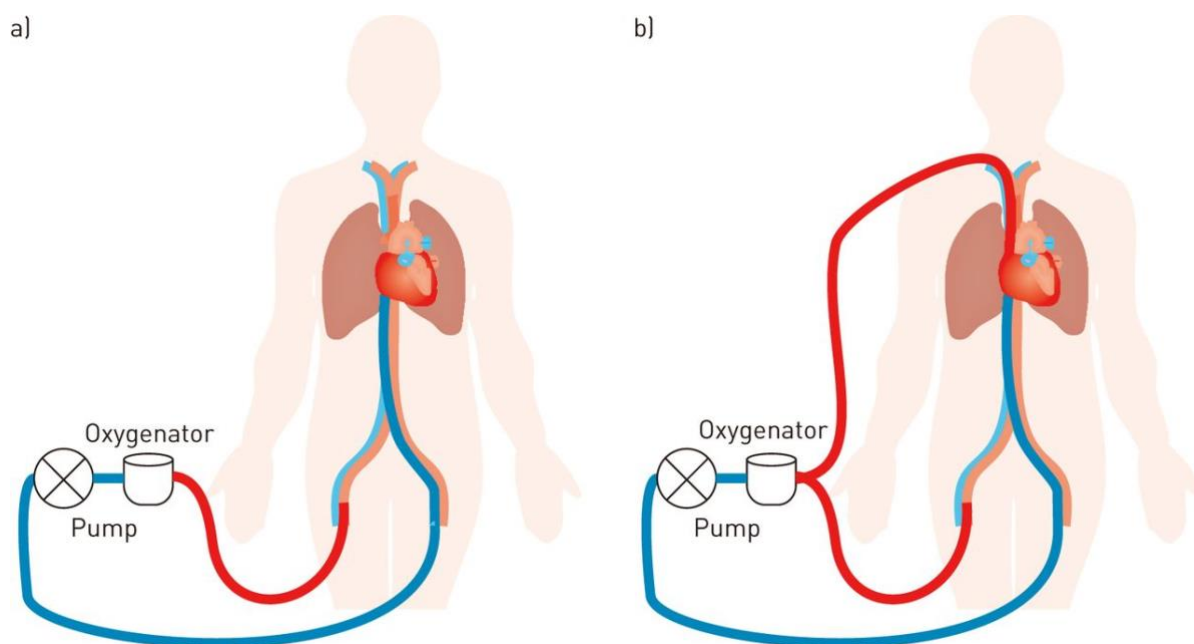


Ilustración 1 (A) configuración de ECMO Veneno-arterial (B) Configuración de ECMO Veneno-venoso.

Tomada de: Finney SJ. Extracorporeal Support for patients with acute respiratory distress syndrome. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2014 sep. 1;23(133):379–89.

2.4. Indicaciones y Contraindicaciones de terapia ECMO

Las indicaciones de terapia han sido ampliamente discutidas dada la multiplicidad de configuraciones disponibles asociadas, sin embargo se han determinado ciertas características ideales para el inicio de terapia dependiendo de la configuración base y particularmente la etiología.

2.4.1. Falla respiratoria del Adulto

2.4.1.1. Indicaciones (2,31,32)

- Se debería considerar la terapia, cuando el riesgo de mortalidad dado por cualquier falla respiratoria hipóxico (primaria o secundaria superior al 50%; y está indicada cuando la mortalidad es 80% o superior
 - 50% de mortalidad se asocia a un valor de la relación $PaO_2/FiO_2 < 150$ con FiO_2 mayor al 90% y/o un puntaje en el Score de Murray de 2 a 3
 - 80% de mortalidad se asocia a un valor de la relación $PaO_2/FiO_2 < 100$ con FiO_2 mayor al 90% y/o un puntaje en el Score de Murray de 3 a 4 a pesar de manejo óptimo por al menos 6 horas
- Retención de CO_2 en ventilación mecánica a pesar de presiones *Plateau* elevadas; definidas en >30 cmH₂O
- Síndromes con fugas severas de aire
- Necesidad de intubación en un paciente en lista de espera de trasplante pulmonar
- Colapso cardiaco o respiratorio inmediato (embolismo pulmonar, bloqueo de vía aérea) que no respondan a manejo óptimo

SCORE MURRAY	0	1	2	3	4
PAO₂/FIO₂	>300	225-299	175-224	100-174	<100
PEEP	<5	6-8	9-11	12-14	>15

DISTENSIBILIDAD ML/CMH₂O	>80	60-79	40-59	20-39	<19
RADIOGRAFIA TORAX	Normal	1 punto por cuadrante infiltrado			

Ilustración 2 Score de Murray: Valor del Score equivale al promedio de todos los parámetros

2.4.1.2. Contraindicaciones (2,31,32)

No existen contraindicaciones absolutas sin embargo se asocian a un peor desenlace:

- Ventilación mecánica con parámetros elevados por 7 días o mas
- Inmunosupresión farmacológica mayor (Neutrófilos absolutos menores a 400 (mm³))
- Hemorragia reciente o en expansión en sistema nervioso central
- Comorbilidad no recuperable
- Edad: no hay límite específico pero debe considerarse riesgo aumentado a mayor edad del paciente.

2.4.2. Falla Cardíaca del Adulto

2.4.2.1. Indicaciones (2,33)

- Inadecuada perfusión tisular manifestada como hipotensión y bajo gasto cardíaco a pesar de un volumen intravascular adecuado
- Choque que persiste a pesar de la administración de volumen, inotrópicos, vasoconstrictores y balón de contrapulsación intraaórtico con indicación y manejo apropiado.
- Puente a recuperación en infarto agudo de miocardio después de revascularización, miocarditis y postcardiotomía.
- Puente a trasplante cardíaco
- Puente a asistencia ventricular de destino

2.4.2.2. Contraindicaciones (2,33)

- Corazón no recuperable y no candidato a trasplante o terapia de asistencia de destino
- Edad avanzada
- Disfunción orgánica crónica (enfisema, cirrosis, falla renal)
- Limitación psiquiátrica o cognitiva
- Reanimación cardiopulmonar prolongada con perfusión inadecuada

2.4.3. Falla Respiratoria pediátrica

2.4.3.1. Indicaciones

- No hay indicaciones absolutas sugeridas por las guías de manejo

2.4.3.2. Contraindicaciones

- Procedimientos neuroquirúrgicos recientes
- Sangrado intracraneal reciente
- Compromiso neurológico severo
- Anormalidades genéticas severas

2.4.4. Falla Cardíaca Pediátrica

2.4.4.1. Indicaciones (2,34)

- Estabilización preoperatoria de cirugía cardíaca
- Fallo en destete de bypass cardiopulmonar
- Soporte electivo en procedimientos de alto riesgo
- Bajo gasto cardíaco en postoperatorio de cirugía cardíaca
- Falla cardíaca de origen cardiogénico, distributivo u obstructivo
- Paro cardíaco intrahospitalario que no responde a reanimación cardiopulmonar convencional

2.4.4.2. Contraindicaciones (2,34)

- Condición irreversible
- Pobre pronóstico neurológico
- Prematuro extremo (<30 semanas de edad gestacional)
- Bajo peso al nacer (<1 kilogramo)
- Anormalidades cromosómicas letales
- Hemorragia no controlable

2.5. Métodos externos de evaluación de la perfusión en pacientes en ECMO.

2.5.1. Espectroscopía de infrarrojo cercano

La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) es un método no invasivo de medición de la saturación regional tisular de oxígeno mediante sistemas ópticos tanto a nivel cerebral como periférico y mediante fórmulas matemáticas relacionarlo directamente con el índice cardiaco. (35)

Dada su forma de uso, el dispositivo mide la saturación de oxihemoglobina, deoxihemoglobina y las integra en un algoritmo mediante sensores ópticos en el rango energético infrarrojo (680-800nm); por estas mismas características la medición del valor absoluto de NIRS corresponden a la microcirculación regional(36), es decir en el sitio donde sean colocados los electrodos.

Su validez de uso en sistemas ECMO son a nivel cerebral en primer lugar (Se colocan sensores bilaterales en la frente), y a nivel periférico es de particular interés en el caso de la evaluación de perfusión en extremidades(17,37) (Se colocan sensores mediales a media distancia entre la rodilla y el tobillo, bilaterales). Dada su limitación espacial en cuanto a su análisis y profundidad de medición es de particular utilidad en pacientes pediátricos y neonatales(8,38), en consecuencia su uso en población adulta es más limitada aunque de gran utilidad en la evaluación de la perfusión tisular en las canulaciones periféricas femorales de las extremidades canuladas (17).

Sin embargo, este tipo de tecnología tiene varias limitantes entre las que se encuentran la disponibilidad para su uso generalizado, además de presentar dificultad en la detección de hipoperfusión en áreas no evaluadas con los sensores.

2.5.2. Saturación venosa mixta de oxígeno

La SvO₂ mixta se ha relacionado con el estado de perfusión tisular basándose en el concepto fisiológico básico de relación entre el aporte de O₂ y el consumo metabólico de del mismo; se ha utilizado como método de guía en la resucitación de pacientes en ECMO y críticamente enfermos en otros contextos diferentes al de circulación extracorpórea, sin embargo su utilidad se ve marcada cuando se asocia a otros parámetros de perfusión como el índice de perfusión periférico(7)

La disponibilidad de los equipos de monitoría continua de la SvO₂ puede suponer de una limitante para su aplicación, sin embargo, los valores aislados tomados de muestras de gases venosos pueden servir de utilidad en el contexto de pacientes sometidos a sistemas de soporte extracorpóreo. (39)

Existe un “bache de conocimiento” en cuanto al sitio óptimo para la toma de gasometría venosa” entre las muestras usuales de un catéter venoso central y las premembrana siendo esta última la normalmente usada en estudios de similares características al presente. (39) Este gap de conocimiento se presenta por la imposibilidad de otorgar valor clínico a una muestra obtenida de un catéter de arteria pulmonar en pacientes con exclusión significativa al flujo derecho por la presencia de una cánula de drenaje venoso. (40)

2.5.3. Aclaramiento y monitoría del lactato sérico.

El metabolismo hipóxico celular de la glucosa se encarga de transformar ésta en ATP, agua y lactato(41–43). Cuando se satura la vía aeróbica y aumenta la extracción de oxígeno tisular se desvía el mecanismo de producción de energía por la vía anaeróbica.(42)

En modelos de sepsis ha sido de particular eficacia en determinar estados de hipoperfusión tisular hasta el punto de ser introducidos en criterios diagnósticos de choque séptico y SIRS;

estos hallazgos se han extrapolado a otras situaciones de pacientes críticamente enfermos y por consiguiente a pacientes en ECMO; sin embargo, el valor aislado del lactato pese a determinar un estado transitorio de hipoperfusión clínicamente se traduce en que este no es representativo del estado de perfusión en el cual se encuentra el paciente al momento de la toma de la muestra; por lo anterior se ha usado el pobre aclaramiento en el valor de lactato como signo indirecto de estados de perfusión inadecuados.(10)

2.6. Fundamento fisiológico de medidas derivadas de CO₂ como criterio de perfusión

Los estados de hipoperfusión típicamente se han asociado con aumento del metabolismo anaerobio, aumento del consumo de oxígeno y disminución en el aporte de oxígeno; el lactato ha sido el principal marcador del aumento del metabolismo anaeróbico . (14,44)

Para el trabajo aeróbico, la relación entre la producción del dióxido de carbono y el consumo de oxígeno por parte de las células musculares depende del coeficiente respiratorio del sustrato usado para la producción de energía; la producción de CO₂ y el consumo de oxígeno, a medida que se acumula lactato aumenta la producción de dióxido de carbono derivado del “buffering” del ácido láctico por parte del bicarbonato a nivel celular y sus movimientos a través de la membrana celular. (44) (Ilustración 3)

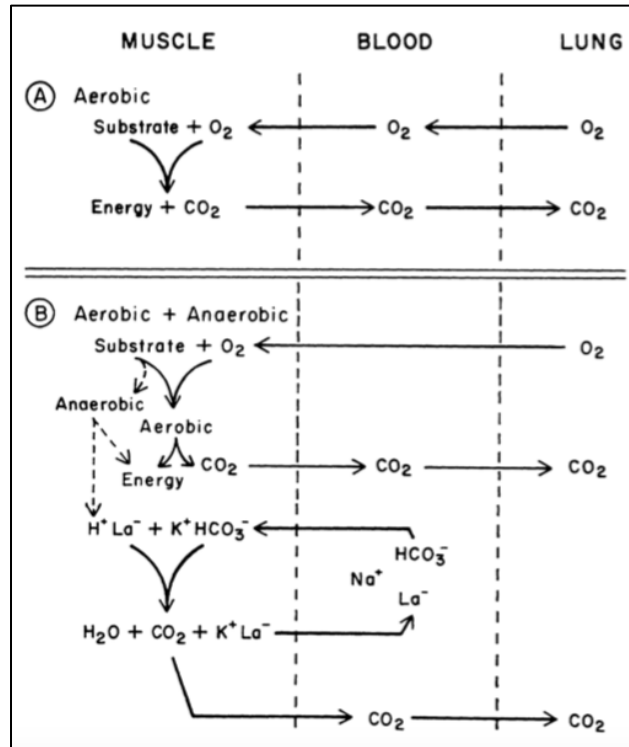


Ilustración 3 Relación entre el consumo de O₂ y el CO₂ entre los pulmones y las células musculares.

Tomada de: Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*. 1990 Jan;81(1 Suppl):III4-130.

Sin embargo en condiciones de hipoperfusión, gasto cardiaco insuficiente, microcirculación anormal o daño mitocondrial directo, se produce una disminución tanto en el consumo aeróbico de O₂ y de la generación aeróbica de CO₂. (10) Existe una producción anaeróbica de CO₂ asociado al aumento de la glicólisis anaeróbica y al buffering del lactato.(44,45) (Ilustración 4)

Se han propuesto medidas con mejores características para la identificación de hipoperfusión tisular como la razón entre el la diferencia de contenido veno arterial de CO₂ y la diferencia del contenido arterio-venoso de O₂ (Cv-aCO₂/Ca-vO₂) como indicador del desbalance entre producción de CO₂ y el aporte de O₂ (Ilustración 4) (10,45).

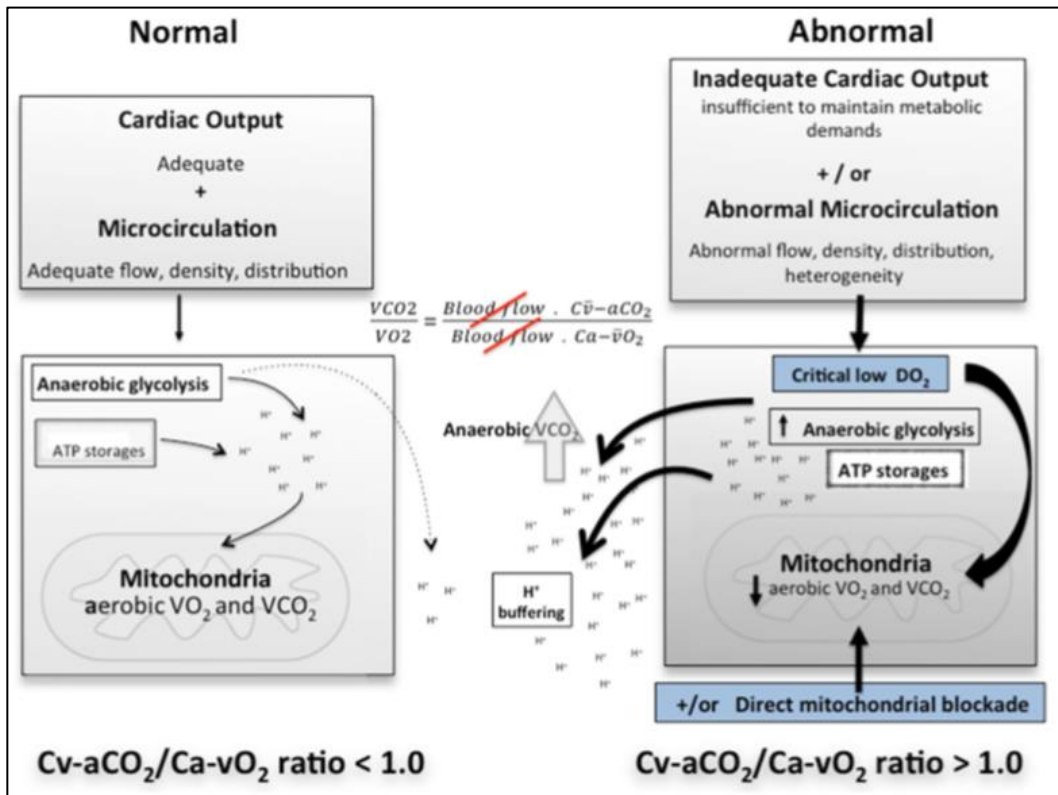


Ilustración 4 Cambios metabólicos asociados a estados de hipoperfusión

Tomada de: Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Medicine*. 2016 nov 12;42(11):1801–4.

La medición de estas razones puede no ser de fácil aplicabilidad clínica (45) por lo que se ha usado por diversos autores el delta de presión parcial de CO₂ con mayor aceptación. (15,46)

2.7. Estado del arte de las mediciones en ECMO V-A

La literatura disponible es variada, para cada uno de los parámetros determinados; la mayoría de los rangos de normalidad están determinados por variables fisiológicas normales sin embargo han extrapolado dichos valores a la terapia ECMO; en la siguiente tabla se recogen los valores aceptados como normales en la terapia:

Tabla 1 Estado del arte, valores de referencia de normalidad adaptados a ECMO V-A

PARÁMETRO	VALOR DE REFERENCIA NORMAL	REFERENCIA
-----------	----------------------------	------------

NIRS cerebral	Superiores a 40 o cambios menores al 25% del basal	(47–50)
Lactato arterial	Menor a 2	(10,41,42,51–53)
Saturación Venosa	Superior al 65%	(53–56)
Delta CO ₂	Menores a 6	(39,45,57,58)
iDO ₂ / iVO ₂	2,5 a 6	(2,59)

2.8. Importancia en el ámbito local

La terapia con circulación por membrana extracorpórea es una terapia realizada en centros de alta complejidad. LaCardio cuenta con un flujo de pacientes elevado cuando se compara la escasa realización de la terapia en el ámbito local; LaCardio es uno de los centros que lo realiza desde el año 2012 y con frecuencia desde el año 2016, en particular ECMO de configuración veno-arterial el cual ha presentado un aumento en su implementación desde dicha fecha (20) (Ilustración 5)

Posterior al 2019 en la institución y por el advenimiento de la pandemia de SARS-CoV2 por la captura de pacientes en ECMO V-A disminuyó por el requerimiento de terapias Venovenosas, aun no se encuentran consolidadas las estadísticas internas de 2020 y 2021 por lo cual de momento no se puede brindar información al respecto.

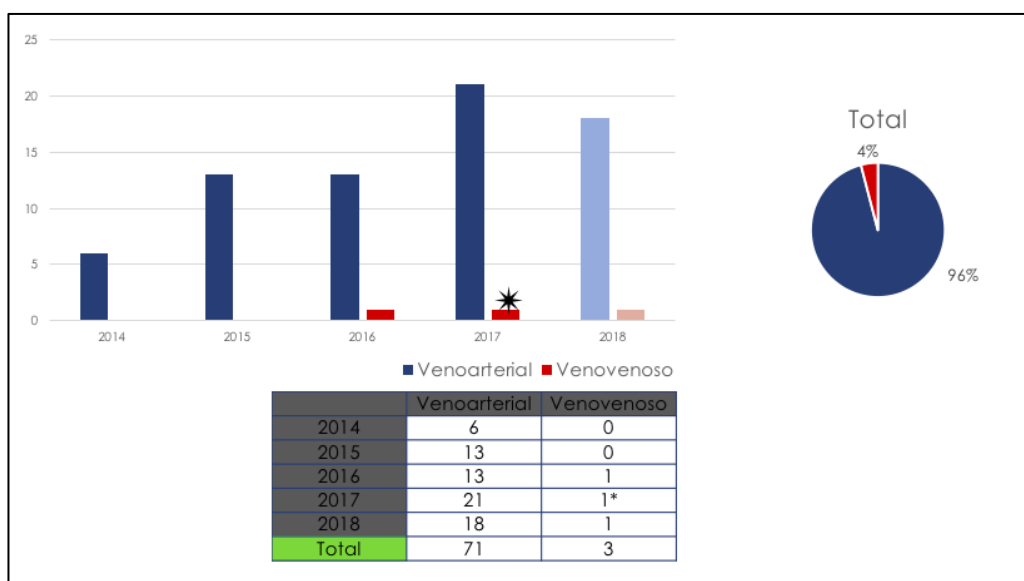


Ilustración 5 Terapias ECMO realizadas en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio desde el año 2014 hasta agosto de 2018

(Imagen tomada de base de datos del Departamento de anestesiología – Grupo de Soporte vital Extracorpóreo)

3. Pregunta de investigación

¿Cómo se comportaron los parámetros de perfusión usuales en los pacientes sometidos a ECMO Venoso-Arterial en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019?

4. Objetivos

4.1. *Objetivo general*

- Describir el comportamiento durante la terapia de parámetros de perfusión de medición usual (NIRS cerebral, lactato arterial, Saturación venosa, ΔCO_2) en la población sometida a EMCO veno-arterial realizados en la Fundación Cardioinfantil – LaCardio durante el periodo a evaluar

4.2. *Objetivos específicos*

- Describir las características demográficas y clínicas de la población a estudio
- Describir el comportamiento de parámetros de perfusión de medición usual (NIRS cerebral, lactato arterial, Saturación venosa, ΔCO_2) al inicio de la terapia en la población que sobrevive y no sobrevive al alta hospitalaria de la población a estudio
- Describir el comportamiento de las mediciones de aporte (DO_2) y demanda (VO_2) y extracción de oxígeno de la población a estudio
- Comparar las mediciones y los cálculos obtenidos de mediciones por gases venosos y premembrana

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional, descriptivo de una cohorte dinámica retrospectiva.

5.2. Población / Marco muestral

- *Población de referencia:* Pacientes con requerimiento de asistencia pulmonar y/o cardiaca extracorpórea (ECMO, asistencia ventricular, balón de contrapulsación intraaórtico, Impella, Tandem-Heart, en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio
- *Población accesible:* Pacientes con requerimiento de asistencia pulmonar y/o cardiaca extracorpórea llevados a terapia ECMO veno-arterial en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019
- *Marco muestral:* Base de datos del departamento de anestesiología de la Fundación Cardioinfantil - LaCardio de asistencia pulmonar y/o cardiaca extracorpórea ECMO.

5.3. Tamaño de muestra

Teniendo en cuenta el diseño del estudio y al ser una terapia de escasa aplicación se realizó un muestreo secuencial y por conveniencia con el fin de incluir la totalidad de los pacientes llevados a ECMO V-A entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019 que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Basados en la estadística de LaCardio de años previos se estimó la captura de 26 terapias.

5.4. Criterios de selección

5.4.1. Criterios de inclusión

Pacientes con llevados a terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en la Fundación Cardioinfantil - LaCardio entre diciembre de 2018 y noviembre de 2019

5.4.2. Criterios de exclusión

- Pacientes en ECMO veno-venoso
- Pacientes con ECMO en contexto de resucitación extracorpórea; se considera estos pacientes aquellos que son ingresados a terapia de oxigenación por membrana extracorpórea durante paro cardiorrespiratorio
- Pacientes con terapia de extracción de CO₂ durante ECMO; dado que la terapia puede modificar los valores a ser evaluados y es raramente utilizada en la institución.
- Pacientes que cambiaron su configuración desde o hacia veno-venosa a lo largo del transcurso de la terapia

5.5. Variables

Las variables de estudio descritas a continuación (Tabla 2) se derivan de aquellas requeridas por la Organización de Soporte vital extracorpóreo (ELSO)

5.5.1. Definición de Variables

Tabla 2 Definición de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION	TIPO	ESCALA Y UNIDADES	
Edad	Edad en años cumplidos	Cuantitativa discreta		
Género		Cualitativa nominal	Dicotómica	Hombre: 0 Mujer: 1
Talla	Estatura de una persona, medida desde la planta del pie hasta el vértice de la cabeza.	Cuantitativa continua	Centímetros	
Peso	Expresión de masa	Cuantitativa continua	Kilogramos	

Índice de Masa Corporal (IMC)	Medida de asociación entre talla y el peso de una persona	Cuantitativa continua	Razón	
Superficie Corporal (SC)	Medida de asociación entre talla y el peso de una persona, como expresión de área de superficie corporal. Calculada por fórmula de Mosteller	Cuantitativa continua	Razón	
Soporte Cardíaco	Indica si la terapia se inició con fin de dar soporte cardiovascular al paciente	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
Soporte Pulmonar	Indica si la terapia se inició con fin de dar soporte pulmonar al paciente	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
Total de días en ECMO	Numero de días transcurrido entre el inicio y la finalización de la terapia ECMO veno-arterial	Cuantitativa Ordinal	Numero absoluto	
Días de estancia hospitalaria	Número de días transcurrido entre el inicio de la terapia ECMO veno-arterial y la finalización de la estancia en hospitalaria o su fallecimiento	Cuantitativa Ordinal	Número absoluto	
Muerte	Fallecimiento por cualquier causa	Cualitativa	Dicotómica	0: No 1: Si
Ámbito de fallecimiento	Lugar en el cual el paciente fallece	Cualitativa Nominal	Nominal	0: Muerte en terapia 1: Muerte en UCI fuera de terapia

				2: Muerte fuera de UCI
Días de terapia al momento de la toma	Número de días transcurrido entre el inicio de la terapia ECMO veno-arterial y la toma de los gases	Cuantitativa Ordinal	Número absoluto (Días)	
Horas de terapia al momento de la toma	Número de horas Transcurridos entre el inicio de la terapia ECMO veo-arterial y la toma de los gases premembrana y postmembrana	Cuantitativa Ordinal	Número absoluto (Horas)	
PAM	Tensión arterial media al momento de la toma de mediciones así: $TAD + [(TAS - TAD)/3]$	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio (mmHg)	
FC	Frecuencia cardiaca al momento de la toma de gases premembrana y postmembrana	Cuantitativa continua	Latidos / minuto	
Flujo	Flujo de terapia en litros por minuto de centrifuga de circuito de ECMO veno-arterial	Cuantitativa continua	Litro por minuto (L/min)	
RPM	Revoluciones por minuto de centrífuga de circuito de ECMO veno-arterial	Cuantitativa continua	Revoluciones por minuto (rpm)	
PaCO2	Presión parcial de dióxido de carbono medido en gasometría arterial	Cuantitativa continua	milímetros de mercurio (mmHg)	
PvCO2	Presión parcial de dióxido de carbono medido en gasometría Premembrana o venosa	Cuantitativa continua	milímetros de mercurio (mmHg)	

PaO2	Presión parcial de oxígeno medido en gasometría arterial	Cuantitativa continua	milímetros de mercurio (mmHg)	
PvO2	Presión parcial de oxígeno medido en gasometría Premembrana o venosa	Cuantitativa continua	milímetros de mercurio (mmHg)	
SaO2	Valor de la saturación de oxígeno medida en gasometría arterial	Cuantitativa continua	0-100 (%)	
SvO2	Valor de la saturación de oxígeno medida en gasometría Premembrana o venosa	Cuantitativa continua	0-100 (%)	
Lactato	Valor de lactato medido en gasometría arterial	Cuantitativa continua	miligramos por decilitro (mg/dL)	
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa continua	0-100 (%)	
Diferencia (v-a) CO2	Diferencia venoarterial cuantificada entre PvCO2 y PaCO2 así : DCO2= PvCO2 - PaCO2	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio (mmHg)	
CaO2	Contenido Arterial de Oxígeno definido así: CaO2 = [(Hemoglobina x 1,36) x (SaO2 /100)] + (PaO2 x 0,0031)	Cuantitativa continua	mililitros por decilitro (ml/dL)	
CvO2	Contenido venoso de Oxígeno definido así: CvO2 = [(Hemoglobina x 1,36) x (SvO2 /100)] + (PvO2 *0,0031)	Cuantitativa continua	mililitros por decilitro (ml/dL)	
C(a-v)O2	Diferencia de contenido arterial y venoso de oxígeno definido así:	Cuantitativa continua	mililitros por decilitro (ml/dL)	

	$C(v-a)O_2 = C_vO_2 - C_aO_2$			
Ratio DeltaCO ₂ /C(a-v)O ₂	Razón entre la diferencia venoarterial de CO ₂ y la diferencia del contenido arteriovenoso de oxígeno, definido así: Ratio = DCO ₂ /C(v-a)O ₂	Cuantitativa continua	Razón	
Hemoglobina (Co-Variable)	Valor de hemoglobina sérica en hemograma, o en su defecto por valor de gases arteriales	Cuantitativa continua	miligramos por decilitro (mg/dL)	
Hematocrito (Co-Variable)	Valor de hematocrito sérico en hemograma, o en su defecto por valor de gases arteriales	Cuantitativa continua	0-100 (%)	
NIRS	Valor de Espectroscopía de infrarrojo cercano cerebral	Cuantitativa continua	0-100 (%)	
Aporte de oxígeno (DO ₂)	Valor de aporte de oxígeno cuantificada así: CaO ₂ x Flujo	Cuantitativa continua	mL/min	
Aporte de oxígeno indexado (iDO ₂)	Valor de aporte de oxígeno indexado cuantificada así: (CaO ₂ x Flujo) / SC	Cuantitativa continua	mL/min/m ²	
Demanda de oxígeno (VO ₂)	Valor de demanda de oxígeno cuantificada así: C(a-v)O ₂ x Flujo	Cuantitativa continua	mL/min	
Demanda de oxígeno indexado (iVO ₂)	Valor de demanda de oxígeno indexado cuantificada así: (C(a-v)O ₂ x Flujo) / SC	Cuantitativa continua	mL/min/m ²	
Relación aporte demanda (iDO ₂ / iVO ₂)	Razón adimensional calculada de aporte y	Cuantitativa continua	Razón	

	demanda de oxígeno cuantificada así: (iDO2 / iVO2)			
Extracción de oxígeno	Valor obtenido de extracción de oxígeno tisular calculado así: <ul style="list-style-type: none"> • A partir de gases arteriales y venosos C(av)O2/CaO2 • A partir de gases arteriales y premembrana C(apre)O2/CaO2 	Cuantitativa continua	0-100 (%)	

5.6. Plan de análisis

Para describir las características demográficas, clínicas, paraclínicas de los pacientes, se utilizó estadística descriptiva reportando las medidas de resumen y dispersión de acuerdo con la naturaleza de las variables. Para las variables categóricas se calcularán proporciones. Para las variables numéricas se probó si siguen una distribución normal mediante la prueba estadística paramétrica de Kolmogorov Smirnov; para el análisis de variables con menos de 30 datos por se decidió evaluar normalidad con la prueba no paramétrica de Saphiro-Wilk . Se reportaron medias y medianas como medida de tendencia central, y desviación estándar o percentiles 25 y 75 como medida de dispersión, según evaluación de normalidad.

Para la comparación de gases venosos y premembrana, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de los parámetros directamente medidos: pO2, pCO2, saturación arterial de oxígeno, lactato; y de los cálculos de contenidos de oxígeno, diferencias de contenidos, delta de CO2 y porcentajes de extracción de oxígeno; todos tomados de muestras tomadas de forma simultanea .

En todos los análisis se tomo como estadísticamente significativo un valor de *p* menor al 5% (0,05.)

5.7. Proceso de recolección de la información

La información se recolectó por uno de los investigadores mediante el uso de un formato de recolección con las variables, Se extrajeron los datos necesarios de la base de datos de pacientes en terapia ECMO del servicio de anestesiología, además de la revisión correspondiente de los registros de historia clínica, de aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión identificando los parámetros de seguimiento hemodinámicos utilizados por protocolo en los pacientes bajo terapia ECMO

Se recolectaron para el análisis de los objetivos la totalidad de las variables reportadas en la base de datos de la población a estudio

Los datos originales de la base de datos fueron registrados a la base datos del servicio de soporte extracorpóreo en un formulario único diseñado para ser tabulados en el programa Epi-Info 7.2 disponible en versión libre desde la página web de los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (www.cdc.org)

Adicionalmente se registraron y ponderaron las variables de interés de este estudio en tablas de Microsoft Office – Excel, donde se relacionó la información requerida de cada terapia además de otros datos relevantes definidos en las variables de la tabla 2 que se encuentren reportados en los registros de historia clínica.

5.8. Control de Sesgos y Error

Los datos clínicos al ser datos extraídos de una base de datos de Excel, en su mayoría de valores numéricos, para el control de sesgo de selección se reclutaron la totalidad de las terapias realizadas en el periodo a evaluar; para el control del sesgo de información se realizó un control interno del error de la digitación verificando la totalidad de los datos registrados en la base de datos con su contraparte registrada en la historia clínica física y electrónica del paciente. Datos inconsistentes, incoherentes (determinados por al menos dos de los investigadores) o faltantes no fueron tenidos en cuenta para la tabulación de los resultados

Los datos de las variables obtenidas son registrados en la historia clínica los cuales se obtienen por protocolo institucional así:

- El registro del flujo, flujo de gases frescos, índice cardíaco y las RPM se realiza de manera horaria así como los signos vitales
- Los gases arteriales, venosos y premembrana se toman por protocolo de forma pareada al menos una medición cada 24 horas.

Durante la aplicación de la terapia los equipos y mediciones utilizados en las terapias y al ser un estudio de carácter retrospectivo se encuentran fuera del control de los investigadores:

- Las gasometrías se procesan en el sitio de la terapia (Unidad de cuidado intensivo, salas de cirugía o laboratorio clínico) con analizadores Roche Cobas® b221, con calibración cada 12 horas.
- Los valores de NIRS se obtienen con sensores y equipo INVOS™ 5100C calibrados por la institución.
- Las máquinas de aplicación de terapia ECMO corresponden a centrífugas y consolas CentriMag™ calibradas por la casa comercial.

5.9. Limitaciones del estudio

Los autores del presente protocolo reconocen que dado el diseño no probabilístico, el número de variables a evaluar en conjunto con el limitado número de terapias obtenidas como muestra puede limitar la capacidad del presente estudio para encontrar resultados aplicables a otros grupos similares, sin embargo el presente estudio puede servir como base para continuar con la evaluación de los parámetros antes mencionados que den sustento a investigaciones con mayor rigurosidad y alcance muestral en nuestro contexto.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008(13).

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría sin riesgo.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

Tabla 3 Cronograma

ACTIVIDADES	2019	2020	jun-21	jul-21	ago-21	sept-21	oct-21	nov-21	dic-21	ene-22
Revisión bibliográfica y de otros datos disponibles										
Asesorías temáticas, metodológicas y realización de protocolo										
Aprobación comité técnico-científico FCI-LaCardio										
Aprobación comité de ética FCI-LaCardio										
Extracción de base de datos										
Control de calidad de datos con registros de historia clínica										
Procesamiento de la información e la base de datos										
Análisis y organización e la información										
Presentación Informe Final										

7.2. Presupuesto

Tabla 4 Presupuesto

INVESTIGADOR		
Personal	\$ 5,500,000	\$ 5,500,000
Software	\$800,000	\$800,000
Materiales y Suministros	\$250,000	\$250,000
Material Bibliográfico	\$0,00	\$0,00
Asesoría Epidemiológica	\$ 3,400,000	3,400,000
Servicios Técnicos	\$200,000	\$200,000
TOTAL	\$ 9,150,000	\$9.150,000

8. Resultados

Durante el periodo a evaluar se realizaron un total de 30 terapias, se descartaron dos de las terapias del análisis por presentarse configuración veno-venosa según los criterios de exclusión; no hubo ingreso de pacientes en ECMO de reanimación tal como se evidencia en la ilustración 6.

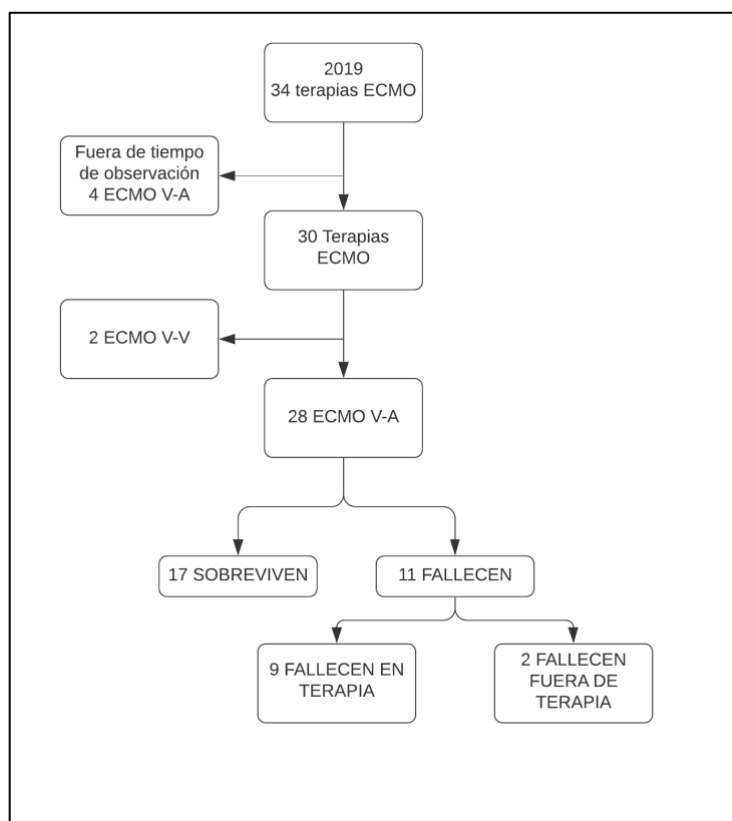


Ilustración 6 Flujograma del estudio

8.1. Caracterización de unidades de análisis

8.1.1. Variables demográficas

El análisis demográfico de las unidades de análisis mostró similitud proporcional entre el sexo. El rango de edad de los usuarios estuvo entre menores de 1 año y los 61 años; la edad media de estos fue de 23,9 años (SD \pm 23,1 años) y una mediana para la edad de 9,5 años. El 75% de la población tuvo una edad igual o menor a 47 años.

El comportamiento de la edad de los usuarios atendidos se comportó como una distribución no normal, puesto que la prueba de Shapiro-Wilk presento una P Valor < 0.0001; menor al nivel de significancia de 0.05.

Cuadro 1: Distribución de frecuencias variable cualitativa genero de los pacientes en ECMO V-A en LaCardio en el periodo a evaluar.

Genero	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Femenino	13	46,43%
Masculino	15	53,57%
TOTAL	28	100,00%

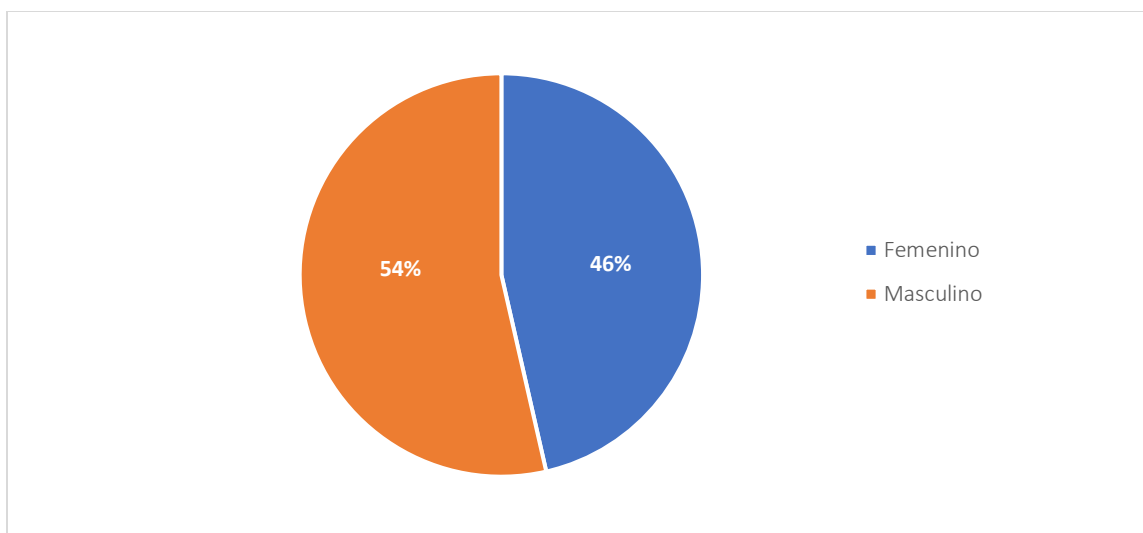


Ilustración 7 Distribución de frecuencias variable cualitativa genero de los pacientes en ECMO V-A en la LaCardio en el periodo a evaluar

Cuadro 2: Distribución de frecuencias variable cualitativo rango de edad por quinquenios de los pacientes en ECMO V-A en LaCardio en el periodo evaluado.

Quinquenios	Frecuencia absoluta	Frecuencia Relativa	Frecuencia acumulada
Menores de 5 años	12	42,9	42,9
5 a 9 años	2	7,1	50,0
10 a 14 años	1	3,6	53,6
30 a 34 años	2	7,1	60,7
35 a 39 años	3	10,7	71,4
40 a 44 años	1	3,6	75,0
50 a 54 años	2	7,1	82,1
55 a 59 años	4	14,3	96,4
60 a 64 años	1	3,6	100,0
Total	28	100,0	

8.2. Gases y parámetros de perfusión pareados durante la terapia

A partir de las mediciones pareadas se extrajeron los cálculos de Delta de CO₂ saturación venosa y arterial, lactato arterial; adicionalmente a partir de las mediciones de gases arteriales pareadas se realizaron los cálculos de contenidos arteriales y arteriovenosos/arterio-premembrana de oxígeno para las razones de aporte y demanda y extracción de oxígeno

8.2.1. Comportamiento de parámetros

Se encontraron un total de 722 registros pareados de gasometrías, arteriales, venosas y/o premembrana pareadas con registros clásicos de perfusión: presión arterial media en 720 oportunidades, NIRS cerebral hasta en 585 oportunidades, lactato hasta en 664 oportunidades.

Se obtuvieron 210 momentos de gases arteriales y venosos simultáneos así como 121 momentos de gases arteriales y premembrana simultáneos.

Cuadro 3: Estadísticos descriptivos de los aspectos cuantitativos durante la terapia

Variable	N	Media	D. Est	Min	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	P K-S
PAM	720	64,22	16,27	4,50	53,00	63,00	74,00	124,00	0,532
NIRS cerebral	585	66,50	12,03	27,00	59,00	68,00	75,00	95,00	0,365
Índice cardiaco	722	2,17	0,50	0,26	1,88	2,18	2,52	4,17	0,368
Saturación premembrana O₂	147	74,09	8,75	48,40	68,60	74,90	80,00	99,50	0,057
Lactato arterial	653	2,61	1,71	0,00	1,62	2,13	2,92	14,42	0,197
Saturación arterial O₂	664	96,44	3,74	66,10	95,00	97,80	99,10	99,80	0,006
Saturación venosa O₂	237	70,92	11,02	24,00	65,60	72,30	78,50	93,10	0,395
Hematocrito	721	32,30	5,20	11,60	29,20	32,60	35,60	56,60	0,697
Hemoglobina	721	11,10	1,76	3,05	9,99	11,07	12,19	17,89	0,587
P_(v-a)CO	210	6,59	4,45	0,00	3,80	5,90	8,20	27,00	0,867
P_(pre-a)CO₂	121	5,69	4,05	0,00	3,00	5,10	7,40	23,00	0,756

Los hallazgos mostraron que los parámetros obtenidos por gases y parámetros derivados presentaron un comportamiento normal (P Valor >0.05), a excepción de la saturación arterial

de O₂, esto debido a que son valores relativamente uniformes con poca desviación de un valor de considerado clínicamente normal.

8.2.2. Razones de aporte y demanda

Cuadro 4: Estadísticos descriptivos de los aspectos cuantitativos del aporte y la demanda de oxígeno

Variable	N	Media	D. Est	Min	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	P K-S
DO2	661	300,65	198,23	19,18	136,09	254,18	461,39	847,49	0,183
iDO2	661	324,48	85,88	65,04	266,04	326,96	383,90	625,21	0,183
VO2	210	76,74	56,27	6,49	28,24	69,96	111,23	332,63	0,543
iVO2	210	88,13	40,38	19,93	59,62	84,40	105,63	323,00	0,543
iDO2/iVO2	210	4,23	1,91	1,31	3,05	3,86	4,80	14,54	0,589

Los valores de la relación de aporte y demanda, se comportaron de forma normal ($p > 0,05$), indexados por superficie corporal se mantuvieron en gran medida en las metas de manejo ubicándose el rango entre el P25 y el P75 en una relación 3:1 a 5:1 consideradas como óptimas para evitar los estados de choque e hipoperfusión en pacientes en ECMO (59)

8.2.3. Extracción de oxígeno

Cuadro 5: Estadísticos descriptivos de los aspectos cuantitativos de extracción de oxígeno en valor %

Variable	N	Media	D. Est	Min	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Máximo	P K-S
C(av)O2/CaO2	210	27,58	10,90	6,88	20,83	25,91	32,80	76,15	0,802
C(apre)O2/CaO2	122	25,10	9,11	2,66	19,66	24,85	30,00	51,36	0,537

Los valores de extracción de oxígeno en su media, mediana y los comprendidos entre el P25 y el P75 se encontraron dentro de límites de normalidad clínica (59) tanto si se calcula el DO₂ con gases venosos o con gases premembrana, siendo ligeramente superiores las extracciones medias cuando se calculan con estos últimos.

8.3. Mortalidad en terapia

Los resultados mostraron una mortalidad cercana al 40% antes del alta hospitalaria; por cada paciente muerto en UCI fuera de terapia, aproximadamente 5 murieron en terapia.

Cuadro 6: Distribución de frecuencias variables cualitativas de desenlace primario de los pacientes en ECMO V-A en LaCardio en el periodo a evaluar.

Variable	Categoría	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Muerte	No	17	60,71%
	Si	11	39,29%
Ámbito de la Muerte	En terapia	9	81,82%
	En UCI fuera de terapia	2	18,18%

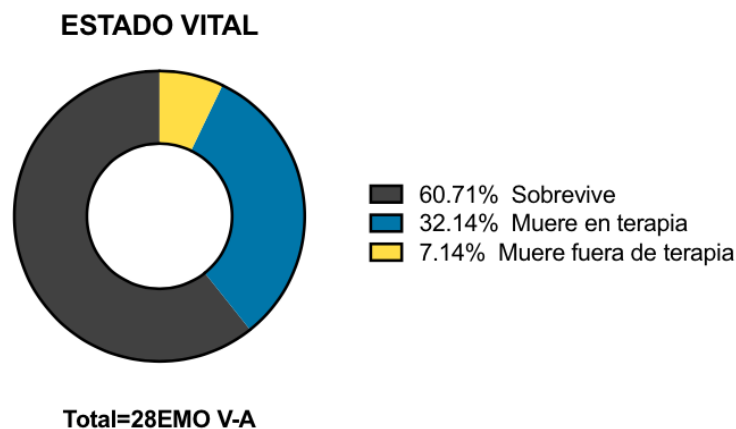


Ilustración 8 Sobrevida calculada de los pacientes en ECMO V-A en LaCardio en el periodo a evaluar. En gris Sobrevida global al alta hospitalaria, En azul Mortalidad en terapia, En amarillo mortalidad fuera de terapia

8.4. Gases y parámetros de perfusión parados durante la terapia

Tabla 5 Comparación de grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes al inicio de la terapia ECMO V-A en LaCardio en el periodo a evaluar

	Sobreviviente (n=17)		No Sobreviviente (n=10)		p
	IC95%		IC95%		
Días en ECMO	4,5	(3,3 - 5,7)	6,6	(2,7 - 10,4)	0,204
Primeras 24 horas de soporte ECMO V-A					
Delta CO2 (mmHg)					
Arterio-Venoso	8,9	(5,8 - 12,0)	9,2	(4,0 - 14,5)	0,901
Arterio-premembrana	6,4	(3,8 - 9,0)	4,4	(2,2 - 6,7)	0,276
Delta CO2 / C(v-a)O2 (Razón)					
Arterio-Venoso	1,8	(1,2 - 2,3)	2,7	(0,2 - 5,2)	0,283
Arterio-premembrana	1,6	(1,0 - 2,3)	2,0	(0,2 - 3,8)	0,625
NIRS Cerebral (%)	65,5	(60,4 - 70,5)	47,0	(32,1 - 61,9)	0,003
Lactato Arterial (mmol/L)	1,9	(1,6 - 2,2)	4,3	(2,4 - 6,1)	0,001
Saturación venosa de Oxígeno (%)	72,1	(68,4 - 75,8)	66,1	(52,3 - 79,9)	0,254

Cuando se evaluaron los parámetros de perfusión únicamente al inicio de la terapia, no se encontró diferencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes entre medidas derivadas del cálculo de CO₂ ni en saturación venosa. Sin embargo si se encontraron valores más bajos de NIRS cerebral y elevados de lactato arterial en la población no sobreviviente.

8.5. Análisis bivariado entre gases venosos y premembrana

A la revisión de los datos de todas las gasometrías tomadas en terapia ECMO en 2019 se encontraron 52 instancias donde se tomaron gases arteriales, venosos y premembrana; con el fin de evaluar diferencias significativas entre las tomas de un catéter venoso central y la canulación premembrana.

Se encontró que hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias de los siguientes gases tomados a la misma hora: pCO₂ premembrana y pCO₂ venoso, SATO₂ premembrana y SATO₂ venoso, P(v-a)O₂ y P(pre-a)O₂, y en consecuencia los contenidos y diferencias derivadas de los cálculos.

Cuadro 7: Comparación de gases venosos con premembrana y prueba de muestras relacionadas

Variables relacionadas	Media	Desviación	Sig. Muestras relacionadas
pO ₂	Premembrana	42,78	0,097
	Venoso	40,13	

pCO₂	Premembrana	43,40	7,67	0,018
	Venoso	45,01	8,40	
SatO₂	Premembrana	74,63	7,77	0,006
	Venoso	70,82	8,38	
Lactato	Premembrana	2,48	1,12	0,872
	Venoso	2,50	1,21	
Delta CO₂	P _(v-a) CO ₂	6,46	4,63	0,036
	P _(pre-a) CO ₂	5,48	3,75	
Contenidos O₂	C _v O ₂	10,63	1,90	0,010
	C _{pre} O ₂	11,19	1,90	
Diferencias de Contenidos	C _(a-v) O ₂	3,97	1,36	0,011
	C _(a-pre) O ₂	3,42	1,34	
Razón Aporte/Demanda	P _(v-a) CO ₂ / C _(a-v) O ₂	1,62	1,04	0,286
	P _(pre-a) CO ₂ / C _(a-pre) O ₂	2,00	2,44	
% Extracción de O₂	C _(a-v) O ₂ /C _a O ₂	27,12	7,75	0,006
	C _(a-pre) O ₂ /C _a O ₂	23,17	8,27	

Dicha significancia estadística en la mayoría de los parámetros de interés podría implicar diferencias factibles entre muestras tomadas de la canulación premembrana con aquellas tomadas de un acceso central; con valor clínico aplicable a establecer, estas diferencias podrían ser explicadas por la posición del catéter de venoso central, presencia de cortocircuitos intracardiacos o “venting” izquierdo, sin embargo no fueron evaluadas en este estudio.

9. Discusión

En el proceso de evaluación de la experiencia obtenida desde el 2012 y la creación formal del grupo de soporte vital extracorpóreo de LaCardio desde el año 2014 en cuanto al manejo del paciente en ECMO VA y partiendo de la premisa que la terapia con indicación de soporte cardiaco tiene como prioridad optimizar la perfusión tisular planteamos describir el comportamiento normal de los parámetros usualmente descritos en la literatura como objetivo principal el presente estudio, para lo cual en un periodo determinado de un año se logro reclutar la información de la totalidad de los pacientes sometidos a ECMO V-A en aras de controlar posibles sesgos de selección. Se verificaron la totalidad de las mediciones de gasometrías y demás variables para reducir el error y el sesgo de información resultando una cohorte de 28 terapias que finalmente fueron analizadas.

Con lo anterior en mente, en nuestro pequeño estudio retrospectivo, logramos establecer el que en promedio y el grueso de mediciones representadas entre el P25 y el P75 se encuentran dentro de lo considerado como óptimas para evitar los estados de choque e hipoperfusión en pacientes en ECMO; las mediciones durante el manejo de la terapia se encuentran dentro de lo esperado para los parámetros normales tanto por medición directa como por cálculos hemodinámicos. (59)

La relación iDO_2/iVO_2 hace parte de la adecuada evaluación de hipoperfusión tisular, encontrando que relaciones menores a 2 pese a optimización clínica hacen parte de las relativas indicaciones de inicio de terapia ECMO; en nuestra población el grueso de las mediciones evidenció valores dentro de el rango óptimo definido por la literatura, particularmente en lo establecido por la ELSO. (59)

Dada la asociación conocida entre hipoperfusión y morbimortalidad en ECMO (20,60) fue de interés describir el comportamiento de marcadores de perfusión descritos (Delta de CO_2 , lactato, saturación venosa y el NIRS) los cuales no fueron de uso generalizado; sin embargo con el grueso de datos evaluados la terapias mantuvieron un comportamiento de los valores de media y mediana en límites de normalidad clínica; analizando los valores obtenidos al inicio de la terapia, no se logró identificar diferencias entre sobrevivientes y no

sobrevivientes cuando se analizaron: ΔCO_2 , razones de aporte/demanda, independiente de si los cálculos de estas se realizan a partir de gases arterio-venosos o arteriales-premembrana al inicio de la terapia.

Llama la atención en cuanto al NIRS cerebral los hallazgos encontrados entre supervivientes y no supervivientes al inicio de la terapia, registrando valores basales mas bajos en el grupo de no sobrevivientes, aunque no era el objetivo del presente estudio identificar las casusas de estos hallazgos es de especial interés para el desarrollo de estudios a futuro definir si estos valores se presentaron en pacientes que hayan sobrepasado el punto de no retorno de utilidad de la terapia.

Retomando la idea que el objetivo de la terapia implica garantizar un adecuado aporte tisular de oxígeno, se hace evidente que la optimización a nivel macro-circulatorio no excluye alteraciones micro-circulatorias que eventualmente puedan afectar la mortalidad de este grupo de pacientes (39,61,62)

Dentro de la evaluación de los adecuados estados de perfusión Ospina-Tascon et al. proponen varias medidas derivadas del análisis de el aporte tisular de oxígeno y la demanda del mismo, poniendo la tensión de CO_2 (ΔCO_2) como un marcador indirecto de la producción del mismo y como tal de adecuada oxigenación celular (45,57) Estas mediciones han logrado identificar estados de hipoperfusión marcados en contexto de choque séptico y cardiogénico logrando asociarlo a mortalidad entendiendo que mediciones de aporte y demanda son mejores marcadores de la actividad anaeróbica si se compara con mediciones usualmente usadas como el lactato sérico. (10,18,63).

Una de las posibles causas por las cuales no encontramos diferencias entre estas medidas cuando se comparan con mortalidad puede corresponder al contexto clínico en el que cada paciente es ingresado a ECMO y la forma en que se comporta durante la terapia. Los pacientes que inician terapia en choque cardiogénico o en reanimación extracorpórea poseen estados alterados macro y micro-circulatorios que permiten asociar mortalidad, al menos en

población adulta, cuando los valores superan los 6 mmHg de diferencia tal como lo describe McDonald et al. (39)

Esta teoría sin embargo no puede ser analizada ya que no fue el objetivo de nuestro estudio realizar este tipo de comparaciones. Dado el diseño del presente estudio y los datos obtenidos no se pueden admitir o descartar asociaciones entre este tipo de mediciones y mortalidad tal como se ha propuesto por otros autores (39)

Conociendo entonces que nuestros pacientes corresponden a una amplia variedad de contextos clínicos se hace pertinente comparar nuestros resultados en materia de sobrevida a la terapia y al alta hospitalaria, las cuales para nuestra cohorte corresponden al 68% y 61% respectivamente. Estos valores son inferiores a los reportados por la ELSO quien para el reporte publicado a enero de 2020 ubica la sobrevida a la terapia en 64% y al alta hospitalaria en 48%. (64–66)

Múltiples factores externos a las características clínicas pueden influenciar la mortalidad global en terapia ECMO entre los que se incluyen el personal adecuadamente capacitado, el manejo multidisciplinario y una adecuada selección de pacientes (67); ninguno de los cuales fue objetivamente evaluado en nuestro estudio. Sin embargo el volumen de terapias/año de un centro ha sido ampliamente discutido encontrando en la literatura estudios sugieren mejores resultados cuando se realizan mas de 20 terapia al año tal como es nuestro caso (67–69)

Como hallazgo significativo, en nuestra cohorte se pudo establecer que hubo diferencias entre las muestras tomadas de gases venosos obtenidos de un acceso central con aquellas muestras tomadas de la canulación premembrana; hallazgos particularmente interesantes cuando a la evaluación de los gases premembrana observamos: extracciones mas bajas, saturaciones y contenidos de O₂ superiores, así como PCO₂ disminuidos en comparación con los venosos. Tomando el caso particular de la saturación venosa y el CO₂ venoso surge un dilema interesante en cuanto que las muestras ideales en la población general deberían ser obtenidas de una muestra de catéter de arteria pulmonar, sin embargo se ha debatido en múltiples

oportunidades si son equiparables las muestras obtenidas de accesos centrales localizados en la vena cava superior o la aurícula derecha sin lograr llegar a un acuerdo definitivo (55,70,79–88,71,89,72–78).

Lo anterior es de vital importancia para nosotros dado que el soporte de ECMO VA excluye la circulación pulmonar gran medida, lo que haría impráctico e ineficaz obtener muestras venosas mixtas de un catéter de arteria pulmonar; adicionalmente el contexto de cada paciente hace improbable que todos los pacientes que entran a terapia cuenten con dicho monitor (catéter de Swan-Ganz). Teniendo en cuenta que la canulación premembrana tiene como objetivo obtener el retorno venoso del paciente sería lógico equiparar dicho retorno a aquellos de una muestra venosa mixta, tal como lo establece Chung et al. (40); sin embargo esta afirmación tiene que ser interpretada de manera cuidadosa, dado que a pesar de que la canulación premembrana no representa el 100% del flujo que en condiciones normales circularía por la arteria pulmonar se genera un gap de conocimiento para determinar si estos hallazgos tienen alguna significancia clínica relevante y son reproducibles, por lo que se sugiere ampliar el análisis de estas observaciones con estudios de mayor potencia y con control de variables. En nuestro caso no podemos determinar la ubicación de la punta del acceso central de donde se tomaron las muestras venosas, ni la presencia de “*venting*” ventricular izquierdo que expliquen las diferencias encontradas cuando se comparan con las muestras premembrana.

Un diseño por muestreo no probabilístico, número relativamente pequeño de terapias, información no parametrizada en registros de historia clínica electrónica, registros manuales, una ventana de recolección limitada y un contexto que no favorece una aplicación sistemática de los métodos de evaluación de la perfusión no nos permite realizar análisis con un poder estadístico superior ni un mejor control de sesgos,

Sin embargo este estudio pese a la limitada aplicabilidad fuera del contexto de nuestro centro nos brinda información importante acerca el manejo la terapia guiada por múltiples parámetros de perfusión descritos, especialmente con gran proporción de paciente en edad neonatal y pediátrica a nivel colombiano y latinoamericano; a diferencia de el estudio de

Cohen et al. (20); nos brinda información acerca de una población pediátrica acerca de la cual no hay información local

10. Conclusiones

Los parámetros de perfusión del global de pacientes se mantuvieron en el grueso de las mediciones dentro de las metas de manejo con adecuados índices de aporte y demanda, indicando que por si solos y de manera aislada no constituyen manejo suficiente para evaluar la terapia

Pese a que no encontramos diferencias entre sobrevivientes y no sobrevivientes en las primeras mediciones del ΔCO_2 ni de otros parámetros de aporte y demanda de oxígeno, no descartamos que dichas mediciones puedan ser de utilidad en el contexto de paciente críticamente enfermo ingresado a terapia ni a su comportamiento durante la misma.

Se logró evidenciar diferencias estadísticas entre los gases venosos y premembrana su significancia clínica deberá ser evaluada futuras investigaciones.

Se requieren mayores estudios con gruesos de población más amplios y con la experiencia de múltiples centros para generar hallazgos con mayor poder estadístico.

11. Recomendaciones

Se recomienda para futuros estudios tener en cuenta la indicación primaria por la cual el paciente ingresa a terapia, además de los cambios en la configuración de esta particularmente la presencia de “venting” izquierdo, así como la localización de la punta del acceso central del cual se toman las muestras venosas.

Estudios con diseño metodológico analítico y de carácter prospectivo pueden generar hallazgos de mayor impacto en la aplicabilidad de la terapia en el ámbito local

Se recomienda en estudios similares evaluar la diferencia encontrada entre gases venosos y premembrana para generar mayor evidencia en este problema de investigación

12. Referencias

1. Gibbon J. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota medicine*. marzo de 1954;37(3):171-85; passim.
2. This I, Support EC, Care I, Book TR, Guidelines E. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases. *ELSO Guideline*. 2009;(April):1-24.
3. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: History, current applications, and future directions. *Critical Care*. 17 de diciembre de 2015;19(1):431.
4. Zapol WM. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 16 de noviembre de 1979;242(20):2193-6.
5. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D. Trends in Extracorporeal Membrane Oxygenation for the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States. *Journal of Intensive Care Medicine*. 17 de octubre de 2017;32(9):535-9.
6. Cooper DS, Jacobs JP, Moore L, Stock A, Gaynor JW, Chancy T, et al. Cardiac extracorporeal life support: State of the art in 2007. *Cardiology in the Young*. 26 de septiembre de 2007;17(SUPPL. 2):104-15.
7. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Critical Care*. 14 de septiembre de 2015;19(1):330.
8. Clair MP, Rambaud J, Flahault A, Guedj R, Guilbert J, Guellec I, et al. Prognostic value of cerebral tissue oxygen saturation during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Frati G, editor. *PLoS ONE*. 9 de marzo de 2017;12(3):e0172991.
9. Ostadal P, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Psotova H, Neuzil P. Noninvasive assessment of hemodynamic variables using near-infrared spectroscopy in patients experiencing cardiogenic shock and individuals undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Critical Care*. agosto de

- 2014;29(4):690.e11-5.
10. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Annals of Intensive Care*. 3 de diciembre de 2016;6(1):1-9.
 11. 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 Medicine*. 1 de junio de 2005;31(6):818-22.
 12. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care*. octubre de 2010;14(5):R193.
 13. Bembea MM, Lee R, Masten D, Kibler KK, Lehmann CU, Brady KM, et al. Magnitude of arterial carbon dioxide change at initiation of extracorporeal membrane oxygenation support is associated with survival. *Journal of Extracorporeal Technology*. marzo de 2013;45(1):26-32.
 14. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(4):1317-21.
 15. 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. *Chinese Medical Journal*. 20 de mayo de 2015;128(10):1306-13.
 16. Dres M, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic management of cardiovascular failure by using PCO₂ venous-arterial difference. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 25 de octubre de 2012;26(5):367-74.
 17. Wong JK, Smith TN, Pitcher HT, Hirose H, Cavarocchi NC. Cerebral and Lower Limb Near-Infrared Spectroscopy in Adults on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial Organs*. agosto de 2012;36(8):659-67.
 18. 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. *European Journal of Anaesthesiology*. julio de 2014;31(7):371-80.
19. Santacruz CM. New perspectives on extracorporeal membrane oxygenation. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2015;22(1):66-7.
 20. Cohen Ruiz A. ECMO veno-arterial en pacientes adultos con choque cardiogénico refractario. Características clínicas y supervivencia en una serie de casos. Repositorio Institucional Universidad del Rosario. 22 de marzo de 2017;
 21. Echeverría LE, Salazar L, Torres Á, Figueredo A. Capítulo 12. Dispositivos de asistencia ventricular: una realidad en Colombia. *Revista Colombiana de Cardiología*. 1 de marzo de 2015;23:49-54.
 22. Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles. Part 1. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2011;14(3):218-29.
 23. Hill JD, O'brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome): Use of the Bramson Membrane Lung. *New England Journal of Medicine*. 23 de marzo de 1972;286(12):629-34.
 24. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: A systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Critical Care*. 13 de febrero de 2013;17(1):R30.
 25. Luyt CE, Combes A, Becquemin MH, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun AL, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest*. septiembre de 2012;142(3):583-92.
 26. Mehta T, Sallehuddin A, John J. The journey of pediatric ECMO. *Qatar Medical Journal*. 2017;2017(1):4.
 27. Tramm R, Ilic D, Ar D, Va P, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults (Review). *Curr Opin Crit Care*. 2019;19(1):38-43.
 28. Finney SJ. Extracorporeal support for patients with acute respiratory distress syndrome. *European Respiratory Review*. 1 de septiembre de 2014;23(133):379-89.

29. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) Support in Critically Ill Adult Patients. *Heart Lung and Circulation*. enero de 2008;17(SUPPL. 4):S41-7.
30. Liu Z, Bramley G, Duarte R, Bayliss S, Cummins C. Interventional procedure overview of extracorporeal carbon dioxide removal for acute respiratory failure. 2016.
31. ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013;
32. Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal Life Support (ELSO) Guidelines for Adult Respiratory Failure. 2013;(August):1-10.
33. ELSO Pediatric Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for Pediatric Respiratory Failure. 2013;
34. Brown G, Deatrick KB. Extracorporeal Life Support Organization ECLS Guidelines 2018 Guidelines for Pediatric Cardiac Failure. 2017;1-43.
35. Ostadal P, Kruger A, Vondrakova D, Janotka M, Psotova H, Neuzil P. Noninvasive assessment of hemodynamic variables using near-infrared spectroscopy in patients experiencing cardiogenic shock and individuals undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care*. agosto de 2014;29(4):690.e11-5.
36. Ekbal NJ, Dyson A, Black C, Singer M. Monitoring tissue perfusion, oxygenation, and metabolism in critically ill patients. *Chest*. junio de 2013;143(6):1799-808.
37. Steffen RJ, Sale S, Anandamurthy B, Cruz VB, Grady PM, Soltesz EG, et al. Using near-infrared spectroscopy to monitor lower extremities in patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of Thoracic Surgery*. 1 de noviembre de 2014;98(5):1853-4.
38. Papademetriou MD, Tachtsidis I, Banaji M, Elliott MJ, Hoskote A, Elwell CE. Regional cerebral oxygenation measured by multichannel near-infrared spectroscopy (optical topography) in an infant supported on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2011;141(5):e31-3.

39. McDonald CI, Brodie D, Schmidt M, Hay K, Shekar K. Elevated Venous to Arterial Carbon Dioxide Gap and Anion Gap Are Associated with Poor Outcome in Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO Journal*. 2021;Online Fir:263-9.
40. Chung M, Shiloh AL, Carlese A. Monitoring of the adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
41. Zilva JF. The origin of the acidosis in hyperlactataemia. *Annals of Clinical Biochemistry*. 1 de enero de 1978;15(1):40-3.
42. Bakker J, Nijsten MWN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 10 de mayo de 2013;3(1):1-8.
43. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1 de febrero de 1992;101(2):509-15.
44. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation*. enero de 1990;81(1 SUPPL. II):II14-130.
45. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous–arterial CO₂ to arterial–venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Medicine*. 12 de noviembre de 2016;42(11):1801-4.
46. Guinot PG, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1 de agosto de 2017;31(4):1190-6.
47. Pozzebon S, Blandino Ortiz A, Franchi F, Cristallini S, Belliato M, Lheureux O, et al. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy in Adult Patients Undergoing Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Neurocritical Care*. 2018;29(1):94-104.
48. Patel, James CP. *Cottrell and Patel's Neuroanesthesia*. 2016. 520 p.
49. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(SUPPL.1).
50. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 17 de enero de 2018;2018(1).

51. Forget P, Lois F, De Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesthesia and Analgesia*. agosto de 2010;111(4):910-4.
52. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1 de enero de 2019;45(1):82-5.
53. Abut YC. Monitoring Tissue Perfusion in Shock. *Anesthesia & Analgesia*. 2019;128(6):e113.
54. French WJ, Chang P, Forsythe S, Criley JM. Estimation of mixed venous oxygen saturation. *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis*. 1983;9(1):25-31.
55. Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. *Circulation*. 1969;40(2):165-72.
56. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Critical care (London, England)*. 2005;9(6):R694-9.
57. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Medicine*. 2016;42(2):211-21.
58. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 15 de septiembre de 2010;182(6):752-61.
59. Brogan T V., Lequier L, Lorusso R, MacLaren G, Peek G. Extracorporeal Life Support : The ELSO Red Book. 2017;831.
60. Guo Z, Yang Y, Zhang W, Shen J, Jiang L, Yu X, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in children after open heart surgery. *Artificial Organs*. 1 de julio de 2019;43(7):633-40.
61. Yeh YC, Lee CT, Wang CH, Tu YK, Lai CH, Wang YC, et al. Investigation of microcirculation in patients with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation life support. *Critical Care*. 19 de agosto de 2018;22(1).

62. Akin S, dos Reis Miranda D, Caliskan K, Soliman OI, Guven G, Struijs A, et al. Functional evaluation of sublingual microcirculation indicates successful weaning from VA-ECMO in cardiogenic shock. *Critical Care*. 26 de octubre de 2017;21(1):265.
63. Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World Journal of Critical Care Medicine*. 4 de febrero de 2016;5(1):47.
64. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal*. 2017;63(1):60-7.
65. Barbaro RP, Paden ML, Guner YS, Raman L, Ryerson LM, Alexander P, et al. Pediatric Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO Journal*. 2017;63(4):456-63.
66. Elsharkawy HA, Li L, Esa WAS, Sessler DI, Bashour CA. Outcome in patients who require venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. diciembre de 2010;24(6):946-51.
67. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality: Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(8):894-901.
68. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1 de septiembre de 2014;190(5):488-96.
69. Freeman CL, Bennett TD, Casper TC, Larsen GY, Hubbard A, Wilkes J, et al. Pediatric and neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Does center volume impact mortality? *Critical Care Medicine*. marzo de 2014;42(3):512-9.
70. Gutierrez G, Chawla LS, Seneff MG, Katz NM, Zia H. Lactate concentration gradient from right atrium to pulmonary artery. *Critical care (London, England)*. 2005;9(4).

71. Gutierrez G, Venbrux A, Ignacio E, Reiner J, Chawla L, Desai A. The concentration of oxygen, lactate and glucose in the central veins, right heart, and pulmonary artery: A study in patients with pulmonary hypertension. *Critical Care*. 11 de abril de 2007;11(2).
72. Edwards JD, Mayall RM. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Critical Care Medicine*. 1998;26(8):1356-60.
73. El Masry A, Mukhtar AM, El Sherbeny AM, Fathy M, El-Meteini M. Comparison of central venous oxygen saturation and mixed venous oxygen saturation during liver transplantation. *Anaesthesia*. abril de 2009;64(4):378-82.
74. FABER T. Central venous versus mixed venous oxygen content. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1995;39:33-6.
75. Gasparovic H, Gabelica R, Ostojic Z, Kopjar T, Petricevic M, Ivancan V, et al. Diagnostic accuracy of central venous saturation in estimating mixed venous saturation is proportional to cardiac performance among cardiac surgical patients. *Journal of Critical Care*. 2014;29(5):828-34.
76. Goldman RH, Braniff B, Harrison DC, Spivack AP. The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Annals of internal medicine*. 1968;68(6):1280-7.
77. Kopterides P, Bonovas S, Mavrou I, Kostadima E, Zakynthinos E, Armaganidis A. Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. *Shock*. junio de 2009;31(6):561-7.
78. Yazigi A, Abou-Zeid H, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, Jabbour K. Correlation between central venous oxygen saturation and oxygen delivery changes following fluid therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. octubre de 2008;52(9):1213-7.
79. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Medicine*. septiembre de 2006;32(9):1336-43.
80. Turnaoğlu S, Tuğrul M, Çamci E, Çakar N, Akinci Ö, Ergin P. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. octubre de 2001;15(5):574-9.

81. Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P. Can central venous blood replace mixed venous blood samples? *Critical care medicine*. 1982;10(11):758-61.
82. Suehiro K, Tanaka K, Matsuura T, Funao T, Yamada T, Mori T, et al. Discrepancy between superior vena cava oxygen saturation and mixed venous oxygen saturation can predict postoperative complications in cardiac surgery patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1 de junio de 2014;28(3):528-33.
83. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, et al. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Medicine*. octubre de 2007;33(10):1719-25.
84. Bloos F, Reinhart K. Venous oximetry. En: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1: Physiological Notes - Technical Notes - Seminal Studies in Intensive Care, Third Edition*. 2012. p. 59-61.
85. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Medicine*. 2004;30(8):1572-8.
86. Martin C, Auffray JP, Badetti C, Perrin G, Papazian L, Gouin F. Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*. febrero de 1992;18(2):101-4.
87. Lorentzen AG, Lindskov C, Sloth E, Jakobsen CJ. Central Venous Oxygen Saturation Cannot Replace Mixed Venous Saturation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. diciembre de 2008;22(6):853-7.
88. Ladakis C, Myriantefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G, et al. Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration*. 2001;68(3):279-85.
89. Lequeux PY, Bouckaert Y, Sekkat H, Van Der Linden P, Stefanidis C, Huynh CH, et al. Continuous mixed venous and central venous oxygen saturation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology*. marzo de 2010;27(3):295-9.



“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”