

Monitorización de la perfusión tisular en el niño con disfunción circulatoria aguda: revisión narrativa

Tissue perfusion monitoring in children with acute circulatory dysfunction: narrative review

María José Rodríguez Rojas^a, Alejandro Donoso Fuentes^a

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago, Chile.

Recibido: 17 de agosto de 2023; Aceptado: 29 de noviembre de 2023

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Parámetros macrohemodinámicos como frecuencia cardíaca o presión arterial, son usualmente empleados para el reconocimiento del paciente con disfunción circulatoria aguda. Sin embargo, guiar la terapia con estos parámetros no necesariamente asegura una adecuada perfusión tisular.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Presentamos una revisión narrativa de los diversos marcadores de perfusión tisular habitualmente disponibles (clínicos y de laboratorio) junto a la evidencia descrita en la literatura científica que permiten guiar el soporte hemodinámico. Al conocer los distintos marcadores, con sus ventajas y desventajas, se puede apuntar hacia una terapia más individualizada en cada paciente.

Resumen

La sepsis es una de las principales causas de admisión a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Los objetivos hemodinámicos usualmente buscados durante la reanimación del paciente en shock séptico corresponden a parámetros macrohemodinámicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, presión venosa central). No obstante, alteraciones persistentes del flujo sanguíneo microcirculatorio, a pesar de la restauración de los parámetros macrohemodinámicos, pueden ocasionar falla orgánica. Esta disociación existente entre los compartimentos macro y microcirculatorios origina la necesidad de evaluar la perfusión tisular orgánica, siendo los más empleados el débito urinario, lactatemia, saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) y brecha veno-arterial de pCO₂. Debido a que los tejidos periféricos, como la piel, son sensibles a las alteraciones en la perfusión, la monitorización no invasiva de la circulación periférica, como la gradiente de temperatura cutánea, tiempo de llene capilar, índice de moteado y de perfusión periférica pueden ser usados como marcadores precoces de la existencia de alteraciones hemodinámicas sistémicas. Las técnicas de monitorización de la circulación periférica son relativamente fáciles de interpretar y pueden ser usadas directamente al lado de la cama del paciente, enfoque que puede ser rápidamente aplicado en el ambiente intra o extra UCI. El objetivo de esta revisión narrativa es analizar los diversos marcadores de perfusión tisular existentes, y actualizar la evidencia que permita guiar el soporte hemodinámico en una terapia más individualizada en cada paciente.

Palabras clave:

Shock;
Perfusión Tisular;
Perfusión Periférica;
Tiempo de Llne Capilar;
Brecha Veno-Arterial de pCO₂;
Lactato;
Resucitación

Abstract

Sepsis is one of the main causes of admission to Intensive Care Units (ICU). The hemodynamic objectives usually sought during the resuscitation of the patient in septic shock correspond to macrohemodynamic parameters (heart rate, blood pressure, central venous pressure). However, persistent alterations in microcirculation, despite the restoration of macrohemodynamic parameters, can cause organ failure. This dissociation between the macrocirculation and microcirculation originates the need to evaluate organ tissue perfusion, the most commonly used being urinary output, lactatemia, central venous oxygen saturation (ScvO₂), and veno-arterial pCO₂ gap. Because peripheral tissues, such as the skin, are sensitive to disturbances in perfusion, noninvasive monitoring of peripheral circulation, such as skin temperature gradient, capillary refill time, mottling score, and peripheral perfusion index may be helpful as early markers of the existence of systemic hemodynamic alterations. Peripheral circulation monitoring techniques are relatively easy to interpret and can be used directly at the patient's bedside. This approach can be quickly applied in the intra- or extra-ICU setting. The objective of this narrative review is to analyze the various existing tissue perfusion markers and to update the evidence that allows guiding hemodynamic support in a more individualized therapy for each patient.

Keywords:

Shock;
Tissue Perfusion;
Peripheral Perfusion;
Capillary Refill Time;
pCO₂ Veno-Arterial
Gap;
Lactate;
Resuscitation

Introducción

En el paciente críticamente enfermo el shock séptico se puede entender como la existencia de disfunción circulatoria aguda asociada con evidencias de alteración de la perfusión tisular. Es importante notar que la disfunción celular (falla energética mitocondrial) secundaria a la hipoperfusión tisular es un componente básico en la definición del shock incluso ante la ausencia de hipotensión arterial¹. Por lo tanto, el corregir la hipotensión arterial no asegura necesariamente una adecuada perfusión tisular.

Tanto el reconocimiento precoz como un tratamiento adecuado de la hipoperfusión tisular son cruciales en el paciente en shock séptico. La existencia de parámetros macrohemodinámicos y derivados del oxígeno normales no descartan la presencia de hipoxia tisular².

Por lo anterior, una adecuada monitorización de la perfusión tisular es un paso esencial en el manejo del paciente con falla circulatoria aguda (tabla 1). Esta evaluación incluye el uso de marcadores tanto clínicos como de laboratorio, los cuales tienen como objetivo el poder caracterizar e individualizar (fenotipificación) lo mejor posible al paciente en relación con su determinante fisiopatológico predominante (hipovolemia, falla ventricular, vasoplejía). Y por otro lado, en base a la etapa de reanimación será mayor la utilidad de unos marcadores por sobre otros (figura 1).

El objetivo de esta revisión narrativa es analizar los diversos marcadores de perfusión tisular existentes, y actualizar la evidencia que permita guiar el soporte hemodinámico en una terapia más individualizada en cada paciente.

Fisiología básica

El intercambio de oxígeno periférico depende del: contenido arterial de oxígeno (CaO₂), consumo de oxígeno (VO₂), viscosidad sanguínea, flujo capilar y arteriolar, constante de difusión de los gases y la distancia de la célula al vaso sanguíneo más cercano³.

Entrega de oxígeno

La entrega de oxígeno (*oxygen delivery*, DO₂) depende del gasto cardíaco (GC) y del CaO₂ de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$DO_2 = GC \times CaO_2 \quad (\text{Ecuación 1})$$

El CaO₂ a su vez depende de:

$$CaO_2 = 1,38 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2 \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde:

- Hb: hemoglobina.
- SaO₂: saturación arterial de oxígeno.
- PaO₂: presión arterial de oxígeno.

Considerando los factores que influyen en la DO₂ del paciente, se pueden tomar diversas medidas para lograr un incremento de esta, sin embargo, factores como Hb, SaO₂ y PaO₂ son manipulables, pero solo dentro de cierto rango.

Hasta el momento no existe la posibilidad de monitorizar en tiempo real la DO₂, y parámetros como frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis y lactatemia son marcadores poco fiables de perfusión tisular (*vide infra*).

Tabla 1. Tabla comparativa de distintos marcadores de perfusión

Parámetro	Ventaja	Limitaciones
Tiempo de llene capilar 	Prueba de vasorreactividad clínica Fácil de realizar y barato. No invasivo. Relacionado con morbilidad. Como guía de reanimación permite menor uso de fluidos versus lactato.	Poco estandarizada y precisa su medición. Variabilidad inter-observador. Importante validar una medición objetiva. Depende de la edad del paciente, temperatura ambiental Limitado su uso en pacientes de piel oscura, anasarca y con altas dosis de vasopresores
Moteado cutáneo 	Prueba de vasorreactividad clínica. Fácil de realizar y barato. No invasivo. Poca variabilidad inter-observador. Relacionado con mortalidad.	Dificultad de aplicar en pacientes de piel negra o alteraciones en extremidad inferior.
Gradiente de temperatura 	Señal clínica. No invasiva Antebrazo-dedo, central-dedo del pie o dedo-ambiente. Relacionada con mayor morbilidad	No refleja las variaciones de la perfusión periférica en tiempo real. T_{c-p} afectada por hipotermia y temperatura ambiental.
Índice de perfusión periférica (pulsatilidad) 	Aproximación no invasiva	Requiere de oxímetro especial. Afectado por T° periférica. Variabilidad inter e intra-paciente dependiendo del sitio de medición.
Diuresis 	Fácil de realizar y barato	Analizar en el contexto clínico (interacción pulmón-riñón) No disponible en pacientes en falla renal (diálisis)
Saturación venosa central de oxígeno (SvcO ₂) 	Alternativa fidedigna de la SvO ₂ Señal metabólica global Refleja equilibrio VO ₂ /DO ₂ Buen marcador de disoxia en condiciones de baja entrega de oxígeno (DO ₂) Su tendencia en el tiempo es útil Disponibilidad inmediata de gases en sangre venosa en el punto de atención	Valor normal no garantiza una perfusión tisular adecuada.
Lactatemia arterial 	Marcador de hipoperfusión tisular global Tendencia en el tiempo tiene valor pronóstico Disponibilidad inmediata de lactatemia en el punto de atención	Posibilidad de falso positivo Cinética de normalización es lenta
Brecha CO ₂ veno-arterial 	Señal metabólica global. Grado de adecuación del flujo (GC) Se correlaciona inversamente con el GC Tendencia posiblemente es útil Disponibilidad inmediata de gases en sangre arterial en el punto de atención	Requiere de un acceso venoso central Toma de gases debe ser simultánea

T_{c-p} : gradiente de temperatura central-periférica, SvO₂: saturación venosa mixta de oxígeno, VO₂: consumo de oxígeno, DO₂: entrega de oxígeno, GC: gasto cardíaco.

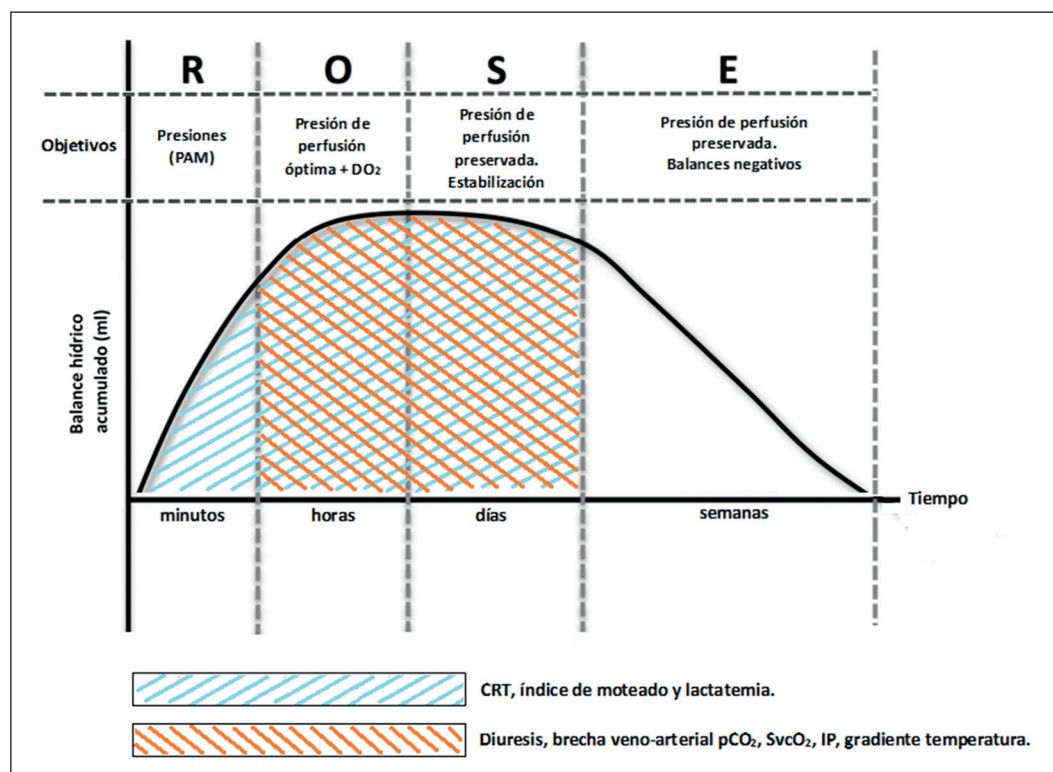


Figura 1. Propuesta de uso de marcadores de perfusión de acuerdo con las cuatro etapas de reanimación con fluidos del shock según el modelo ROSE⁵¹ (*Resuscitation, Optimisation, Stabilisation, Evacuation*) y a los objetivos de cada una. PAM: presión arterial media; DO₂: oxygen delivery; CRT: Capillary refill time; SvcO₂ saturación venosa central de oxígeno; IP: Índice de pulsatilidad.

Ley de Hagen-Poiseuille

El flujo capilar es proporcional a la diferencia de presión en dos extremos del vaso ($P_1 - P_2$) y la cuarta potencia del radio capilar (r^4) e inversamente proporcional al largo del capilar (L) y la viscosidad de la sangre (μ).

En base a lo anterior, se concluye que flujo es distinto a presión. En condiciones normales existe un acople entre presión y flujo el cual permite cubrir las necesidades tisulares, sin embargo, en el paciente en shock séptico existe una “amputación” de la microcirculación apreciándose disminución de la densidad capilar funcional e hipoflujo capilar, determinando un incremento de la heterogeneidad de la perfusión, rompiendo así el acople entre presión y flujo. Por otra parte, hay un aumento de la permeabilidad vascular lo que dificulta aún más la extracción del oxígeno (*shunt* funcional) contribuyendo a perpetuar la hipoxia tisular. En los trastornos del flujo sanguíneo microcirculatorio participan otros mecanismos como son la alteración del tono vasomotor por disfunción endotelial, activación plaquetaria y de la coagulación, adhesión leucocitaria, formación de microtrombos y degradación del glicocálix, los cuales no son corregidos por las clásicas intervenciones hemodinámicas⁴⁻⁶.

Nuevamente se reitera el concepto que lograr una presión arterial normal no es equivalente a la existencia de una perfusión tisular asegurada. Además, el incrementar el flujo no necesariamente trae consigo una mejoría en la oxigenación tisular si es que ya existe un desacoplamiento entre lo macro y microcirculatorio, lo cual es habitual de encontrar luego de las primeras horas de transcurrida la reanimación, a diferencia de un inicio en donde existe coherencia hemodinámica (Figura 2). Así, la restauración de la hemodinamia global no siempre significa una adecuada perfusión regional⁴. Incluso, la corrección excesiva en base al sobreuso de fluidos y/o vasopresores puede ser dañina en términos de la oxigenación tisular⁶.

Lamentablemente, las técnicas destinadas a la evaluación de la microcirculación en el niño críticamente enfermo no se encuentran ampliamente disponibles para un uso clínico cotidiano. El conocer los marcadores de perfusión tisular que tenemos a nuestro alcance y saber cómo interpretarlos en su conjunto permite realizar un enfrentamiento diagnóstico y terapéutico más individualizado en cada paciente. Presentamos a continuación algunos marcadores de perfusión destacando sus mecanismos fisiológicos involucrados.



Figura 2. Representación esquemática de los principales procesos fisiológicos que habitualmente se asumen estar preservados cuando se decide aportar fluido en busca de la corrección de la disoxia tisular en el paciente séptico.

Marcadores de perfusión tisular periférica

Tiempo de llene capilar (*Capillary refill time, CRT*)

Corresponde a una señal clínica dinámica de la perfusión periférica. Fue descrito en 1940 por A. Guedel al usarlo en pacientes anestesiados como un indicador del shock quirúrgico⁷. En 1947, Beecher et al. consignaron la evaluación de la piel como un parámetro útil para graduar la magnitud del shock en pacientes con trauma militar⁸. Hoy en día, el CRT es recomendado por distintas guías de tratamiento de la sepsis como parte de la evaluación sistemática⁹.

El CRT representa un fenómeno visible de isquemia-reperusión, el cual puede ser evaluado en tiempo real¹⁰. Sin embargo, presenta limitaciones dado que puede ser afectado por factores exógenos como temperatura ambiental y de la piel, calidad de la técnica, lugar donde se evalúa e intensidad de la terapia de soporte entregada (sobrecarga de fluidos, altas dosis de vasopresores)^{9,11}. Es necesario destacar que la fiebre no altera la medición del CRT¹².

Lamentablemente, no existe un método estandarizado para su evaluación. Se sugiere realizarla a una temperatura ambiente de 20-25°C, aplicando una moderada presión por 5-10 segundos en el dedo medio o índice, el cual debe estar ubicado a la altura del corazón, para

lograr blanquear el pulpejo y luego, con cronómetro en mano, medir el tiempo que se demora en retomar la coloración basal¹³. El estudio ANDROMEDA-SHOCK¹⁴ estandarizó la medición realizándola en el pulpejo del dedo de la mano que no tiene la línea arterial, para lo cual ocupó un portaobjetos y aplicó una presión hasta lograr blanquear dicho pulpejo y luego la mantuvo por 10 segundos. Al liberar la compresión se evaluó el tiempo transcurrido para la recuperación del color^{14,15}.

El valor de corte del CRT dependerá de la edad del paciente y del sitio donde se efectúe su medición. Una revisión sistemática en población pediátrica permitió establecer sus valores concluyendo un CRT normal en los dedos ≤ 2 segundos y ≤ 4 segundos cuando se mide en el tórax o pie. En neonatos menores de 7 días el CRT normal se puede extender hasta 5-7 segundos¹⁶. En adultos, el valor normal de CRT es de hasta 3 segundos¹⁵ (tabla 2).

Estudios realizados en adultos han encontrado su asociación con hiperlactatemia, mayor disfunción de órganos y mortalidad¹⁵. Se ha demostrado que no lograr la normalización del CRT posterior a la reanimación con fluidos se asocia a mayor morbilidad¹⁷. En niños se evidenció que un paciente con CRT prolongado presenta cuatro veces más riesgo de morir en comparación con uno con CRT normal¹⁸.

El trascendente estudio internacional ANDRO-MEDA-SHOCK¹⁴ evaluó en más de cuatrocientos pacientes con shock séptico el uso del CRT como objetivo de reanimación durante las primeras 8 horas en comparación con una estrategia guiada por lactato, evidenciándose un 8.5% de baja en la mortalidad, sin ser estadísticamente significativa. Resultados secundarios mostraron una menor disfunción de órganos a las 72 horas y una menor administración de fluidos en el grupo guiado por CRT. Un análisis post hoc¹⁹ señaló que aquellos pacientes guiados por CRT requerían menos fluidos ($p = 0,004$), menos vasopresores ($P = 0,001$) y tenían menor mortalidad a los 28 días (OR: 3,3, $P = 0,003$). Lo anterior reafirma que la piel responde de forma más rápida a la reanimación que otros marcadores. Esto se evidenció en una cohorte de sobrevivientes de shock séptico en donde el CRT fue el primer parámetro en normalizarse (2 horas), mientras que a las 24 horas solo un 52% de los pacientes normalizó el nivel de lactato²⁰.

En población pediátrica no existe evidencia tan contundente como la descrita en el párrafo anterior. Se ha descrito que el CRT presentó una pobre correlación con lactatemia e índice de volumen sistólico²¹ y una buena correlación con la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂).²²

Como toda medición clínica en el niño críticamente enfermo esta tiene valor al ser realizada en forma repetida luego de la reanimación inicial y/o después de haber efectuado una prueba terapéutica (carga de fluidos, modificación de vasopresores, etc.).

Índice de moteado

El moteado en la piel refleja el bajo flujo sanguíneo secundario a vasoconstricción local y el cual está mediado por la activación simpática²³.

Para estudiar el valor predictivo del moteado en la piel, se ha desarrollado en población adulta el índice de moteado basado en la extensión de las livideces desde la patela hacia la periferia²⁴. En pacientes con shock séptico se ha visto que el índice de moteado presenta correlación con el nivel de lactato sanguíneo, diuresis, grado de disfunción orgánica y mortalidad intrahospitalaria. En este mismo estudio, el gasto cardíaco y la presión arterial no se asociaron a mortalidad, confirmando la pérdida de coherencia existente entre la macro y microcirculación en un paciente en shock²⁴. Estudios mediante láser Doppler en adultos sépticos han revelado que la perfusión cutánea está inversamente relacionada con el índice moteado²⁵.

Gradiente de temperatura

La temperatura cutánea es otro indicador de vasoconstricción periférica. Sin embargo, el uso de las

Tabla 2. Rangos normales de tiempo de llene capilar según edad y localización

Grupo etario	Valor normal tiempo de llene capilar
Recién nacidos ≤ 7 días	≤ 5-7 segundos
Lactantes y niños	Dedos: ≤ 2 segundos Pie o tórax: ≤ 4 segundos
Adolescentes y adultos	≤ 3 segundos

gradientes de temperatura es de mayor utilidad en la evaluación del paciente en shock séptico²³.

Gradiente central-periférica (T_{c-p}): diferencia entre la temperatura central medida en la membrana timpánica y la temperatura periférica medida en la superficie ventral del *hallux*. Tiene la desventaja que se afecta por la temperatura ambiente y el uso de hipotermia. Un valor sobre 7°C es indicador de vasoconstricción¹.

Bourcier et al. observaron que la T_{c-p} era significativamente mayor en pacientes con shock séptico que con sepsis grave (12,5°C vs 6,9°C, $p < 0,001$)²⁶. Estudios observacionales más recientes en adultos con shock séptico, han demostrado que una $T_{c-p} > 7^\circ\text{C}$ se asocia a una mayor mortalidad a los 8 días (OR 18, $p = 0,002$)²⁷.

Gradiente antebrazo-dedo (T_{a-d}): es la diferencia entre la temperatura del dedo índice y la cara radial del antebrazo. No se afecta por la temperatura ambiental. Un valor sobre 0°C es indicador de vasoconstricción¹.

Gradiente dedo-ambiente: Bourcier et al. señalaron que esta gradiente era significativamente menor en pacientes con shock séptico que con sepsis grave, además de encontrar asociación con lactatemia, diuresis, CRT e índice de moteado²⁶.

En pediatría, existe poca evidencia que sustente el rendimiento de la gradiente de temperatura. Sin embargo, con los recientes avances en tecnología de imágenes térmicas e inteligencia artificial se han obtenido resultados en donde la gradiente de temperatura puede ser una herramienta útil en la detección e incluso predicción del shock en pacientes pediátricos^{28,29}. Lamentablemente, esta tecnología no se encuentra disponible para el ámbito clínico.

Índice de pulsatilidad o índice de perfusión periférica

El índice de pulsatilidad (IP) representa la razón entre el componente pulsátil (P) y no pulsátil (NP) de la luz obtenida por oximetría de pulso¹, como se muestra en la siguiente fórmula:

$$IP = P / NP \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde:

- NP = sangre arterial no pulsátil + sangre capilar y venosa + hueso y tejido
- P = sangre arterial pulsátil

El IP es considerado un marcador no invasivo de la perfusión periférica, disminuyendo su valor en estados de hipoperfusión (vasoconstricción)¹. Un valor < 1,4 se asoció a estados de hipoperfusión en pacientes adultos críticamente enfermos, presentando una correlación significativa con la T_{c-p} ³⁰.

Para la población infantil se han descrito distintos puntajes de corte según la edad. Por lo anterior, la evolución del IP en el tiempo es clínicamente relevante, comunicándose para niños entre 1 mes y 12 años que una disminución del 57% del IP de su valor basal puede predecir un shock inminente³¹. Otro reciente estudio observó que un puntaje de corte de $IP \leq 0,88$ tras 12 horas de reanimación mostraba una muy buena capacidad (AUC 100%) para predecir mortalidad en pacientes pediátricos en shock³².

Marcadores de perfusión tisular globales

Diuresis

Diversas guías clínicas de shock séptico^{33,34} la plantean como uno de los objetivos de reanimación a monitorizar, apuntando a una meta > 1 ml/kg/h³³.

Para que ocurra producción de orina debe haber una adecuada filtración glomerular, la cual depende de varios factores, pero principalmente de la presión a nivel glomerular alcanzada, siendo el más importante la presión hidrostática capilar. Para mantener esas presiones constantes actúan diversos mecanismos de autorregulación renal, los cuales tienen un límite^{35,36}.

Ante un paciente en shock oligúrico, en especial durante la primera fase (etapa de reanimación), debemos cuestionarnos si estamos enfrentando una baja perfusión renal ocasionada por un pobre volumen eyectivo secundario a una precarga disminuida o por la presencia de una insuficiente presión de perfusión renal, para así poder tomar la conducta terapéutica adecuada. Es importante tener en cuenta que las causas pre-renales de oliguria son rápidamente reversibles, lo cual no se aplica para una oliguria por daño renal directo que puede ocurrir durante un shock séptico dado el contexto inflamatorio sistémico. En este sentido, puede ocurrir que pese a que realicemos intervenciones para aumentar el flujo sanguíneo renal la oliguria persista, perdiendo utilidad este marcador clínico.

Importantemente, no sólo el shock *per se* puede alterar la diuresis, sino que también las diversas terapias empleadas logran afectar este parámetro de perfusión. A modo de ejemplo, la ventilación mecánica, por di-

versos mecanismos hemodinámicos, neurohormonales e inflamatorios (biotrauma) puede afectar la magnitud de la diuresis existente³⁷.

Tomando en consideración todo lo anterior, la diuresis se debe entender como un parámetro complejo que puede afectarse además por los tratamientos empleados.

Brecha veno-arterial de presión parcial de dióxido de carbono ($p_{v-a}CO_2$)

La diferencia venoarterial de la presión parcial de dióxido de carbono ($p_{v-a}CO_2$) es el indicador más frecuentemente empleado entre los diversos marcadores disponibles para el análisis de la brecha de CO_2 ³⁸. Existe una buena concordancia entre los valores de pCO_2 mixta y central, por ende, ambos pueden de ser usados en el cálculo siempre que el catéter central esté bien posicionado (unión cavoatrial)³⁹.

El GC puede ser definido como la producción de CO_2 (VCO_2) dividido por la diferencia venoarterial de contenido de dióxido de carbono ($c_{v-a}CO_2$) (Ecuación 4). Si asumimos que la VCO_2 se mantiene constante y que los cambios en la pCO_2 están relacionados en forma lineal, el GC se encuentra inversamente relacionado a la brecha de CO_2 . Esto corresponde a una modificación del principio de Fick (*vide infra*). Bajo condiciones de normalidad la $p_{v-a}CO_2$ varía entre 2-6 mmHg⁴⁰.

$$GC = VCO_2 / c_{v-a}CO_2 \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde:

- VCO_2 = producción dióxido de carbono
- GC = gasto cardíaco
- $c_{v-a}CO_2$ = diferencia de contenido venoarterial de dióxido de carbono

Como el CO_2 es aproximadamente 20 veces más soluble en el plasma que el oxígeno, la difusión del CO_2 desde el tejido isquémico al efluente venoso es mucho mayor que el O_2 en estados de hipoperfusión tisular. Así, la brecha $p_{v-a}CO_2$ puede ser entendido como un marcador global, sensible y precoz del grado de suficiencia del flujo sanguíneo para remover CO_2 desde los tejidos.

A diferencia de la curva de disociación del oxígeno que es sigmoidea, la curva de disociación del CO_2 es ligeramente curvilínea, lo que permite evidenciar un aumento proporcional en el contenido de CO_2 (CCO_2) en un amplio rango de pCO_2 . Por lo tanto, en condiciones fisiológicas la relación entre CCO_2 y pCO_2 se puede representar por la ecuación: $pCO_2 = k \times CCO_2$. La constante (k) de esta relación se altera por distintos factores entre los que se destaca la saturación de oxígeno de la hemoglobina (HbO_2), lo cual implica que para la misma pCO_2 el CCO_2 es mayor con una menor

HbO₂. En consecuencia, en los tejidos más CO₂ es cargado por la hemoglobina como carbaminoHb a medida que libera O₂ (efecto Haldane), permitiendo que la pCO₂ aumente moderadamente (de 40 a 46 mmHg) a pesar de un aumento marcado en el CCO₂ por la producción tisular de CO₂.⁴⁰

Patofisiología y significado clínico

La generación de CO₂ *de facto* aumenta el CCO₂ en el lado venoso de la circulación, implicando una obligatoria diferencia entre el CCO₂ arterial y venoso. La VCO₂ tisular no se acumula en condiciones de normalidad, en consecuencia, cualquier reducción del flujo sanguíneo tisular implicará un aumento en la brecha venoarterial del CCO₂.

Por otra parte, si reformulamos la ecuación de Fick, entonces:

$$k \times VCO_2 = [GC \times (p_{v-a}CO_2)] \quad (\text{Ecuación 5})$$

$$p_{v-a}CO_2 = [(k \times VCO_2)/GC] \quad (\text{Ecuación 6})$$

De lo cual se infiere que la brecha p_{v-a}CO₂ representa un muy buen indicador de lo adecuado del GC y perfusión tisular bajo una condición determinada de producción de CO₂. Existe una relación inversa entre GC y la brecha p_{v-a}CO₂. Esta no es linear, sino que curvilínea, a un muy bajo GC la brecha aumenta más rápidamente⁴⁰.

Bajo condiciones de anaerobiosis la mayor VCO₂ originada por el amortiguamiento de los H⁺ por HCO₃⁻ puede ser seguida en sus cambios mediante la brecha p_{v-a}CO₂. Así, ante la existencia de disoxia por estancamiento circulatorio (muy bajo flujo) un fiable y sensible marcador de suficiencia del débito cardíaco es la brecha p_{v-a}CO₂.⁴⁰

Relación con alteraciones microcirculatorias

Ante el entorno clínico de pérdida de coherencia hemodinámica, la alteración de la perfusión microcirculatoria es un fenómeno reconocido. Ospina-Tascon et al.⁴¹ señalaron una correlación significativa entre la brecha p_{v-a}CO₂ y las alteraciones microcirculatorias durante la etapa precoz de shock séptico, siendo estas independientes de la condición hemodinámica sistémica, concluyendo que este indicador puede ser una útil herramienta en la evaluación microcirculatoria del paciente séptico.

Rol pronóstico

Un meta-análisis confirmó la asociación entre mayor p_{v-a}CO₂ y mortalidad en pacientes adultos con shock⁴². Recientemente se evaluó el uso de la p_{v-a}CO₂ en una cohorte de niños sépticos luego de 6 horas de reanimación concluyendo que un valor < 6 mmHg se

asocia a una recuperación más rápida y menor mortalidad⁴³.

En resumen, la p_{v-a}CO₂ es un indicador confiable de la alteración de la perfusión tisular, sea esta causada por una reducción global del GC o anormalidades microcirculatorias (disoxia por estancamiento). Permite identificar a aquellos pacientes inadecuadamente reanimados cuando una SvcO₂ de 70% ha sido alcanzada.

Por lo anteriormente señalado, es que los diversos algoritmos diagnósticos propuestos (Figura 3) como el aquí mencionado incluyen la p_{v-a}CO₂ dentro de su evaluación, aunque esto no forma parte de la valoración inicial del paciente (Figura 1) ya que necesariamente requiere de un acceso arterial y de uno venoso central. En general, estos algoritmos plantean comenzar con marcadores clínicos en búsqueda de disfunción circulatoria aguda junto a niveles de lactato (relación entre la demanda de oxígeno y el VO₂), y luego continuar con el análisis de la SvcO₂ y la p_{v-a}CO₂ las que nos reflejarán la relación DO₂/VO₂ y el grado de suficiencia del GC respectivamente. El objetivo de esta esquematización es poder orientar hacia el principal mecanismo fisiopatológico subyacente que está sosteniendo la disfunción circulatoria (crisis de perfusión) el cual, a grandes rasgos, se puede clasificar dentro de alteraciones globales o alteraciones microcirculatorias. Además, se puede complementar este análisis con medición de Hb y de la PaO₂, las cuales nos hablarán de la DO₂. Finalmente, siempre en el contexto de una monitorización multimodal, esta propuesta puede guiar la decisión sobre la conducta terapéutica a seguir.

Lactato

Es un marcador de perfusión global y de disoxia tisular pues es el producto final de la glicólisis anaeróbica, pero no es una medición directa de la perfusión tisular. Se debe entender como un reflejo del equilibrio entre VO₂ y el requerimiento del mismo, manifestando así la necesidad de oxígeno. Un incremento de los niveles de lactato es siempre de preocupación.

Se describe un valor anormal > 2 mmol/L, el cual se ha visto asociado a aumento de mortalidad en sepsis. En adultos, se ha planteado la depuración de lactato como una meta en el manejo de pacientes con sepsis. Sin embargo, un aspecto trascendente a tener en consideración al momento de su evaluación es que su cinética de depuración es lenta²⁰. Sumado a lo anterior, al interpretar una hiperlactatemia se deben considerar comorbilidades del paciente (insuficiencia renal o hepática), medicamentos usados (beta-agonistas) y otras causas de acidosis láctica^{44,45}.

En niños con shock séptico, la normalización o descenso de los niveles de lactato se ha asociado con un menor riesgo de disfunción orgánica persistente y

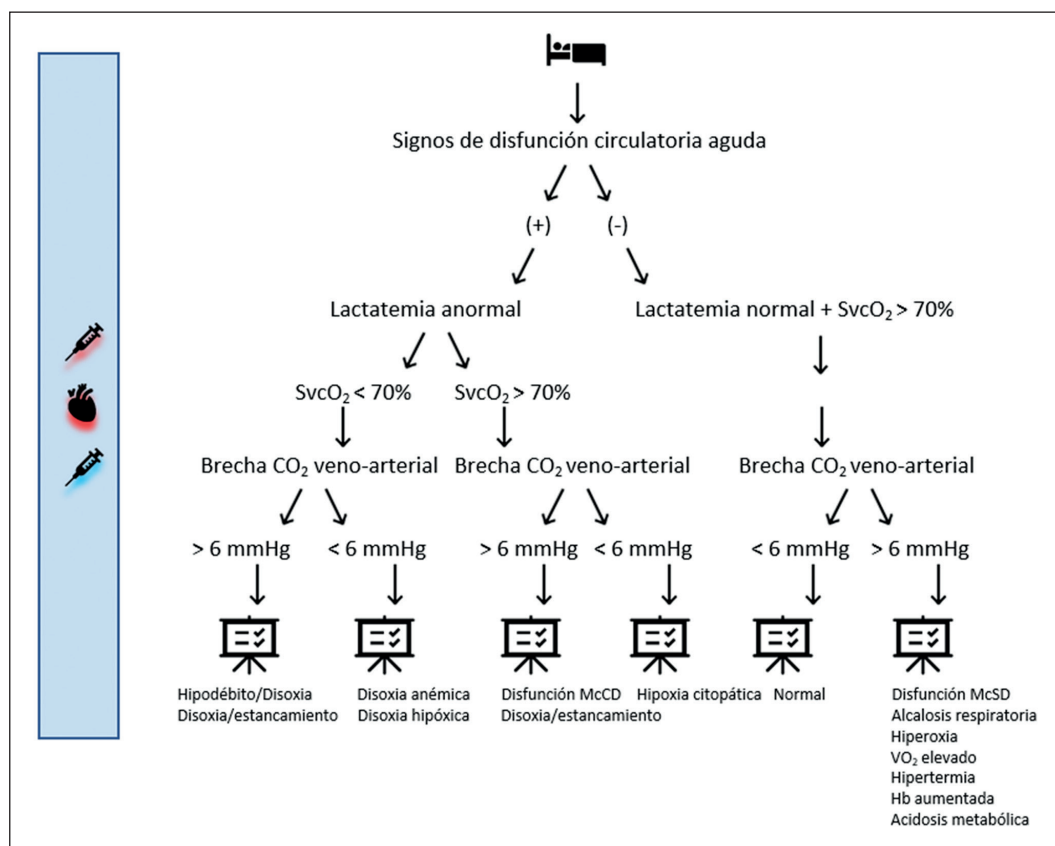


Figura 3. Diagrama de flujo para el análisis e integración de las variables de perfusión de laboratorio (lactatemia, saturación venosa central de oxígeno y brecha veno-arterial de CO₂) necesarias en la evaluación del niño con disfunción circulatoria aguda. McCD: microcirculatoria con disoxia. McSD: microcirculatoria sin disoxia. Hb: hemoglobina. VO₂: consumo de oxígeno.

mortalidad^{146,47}. No obstante, se debe poner atención en su tendencia mas no en perseguir un valor específico o su normalización. En adultos se ha demostrado una mayor mortalidad al insistir en medidas destinadas a la normalización del lactato (administración de fluidos) ante la coexistencia de un CRT normal, como ya se explicó previamente^{14,19,20}.

Saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂)

Este complejo parámetro fisiológico, sustituto válido de la saturación venosa mixta, es un reflejo del equilibrio entre VO_2/DO_2 global, pero no de las alteraciones microcirculatorias³⁹. Las recientes guías de la SCCM recomiendan su uso³⁴.

No se han demostrado diferencias referentes a su monitorización en forma continua o intermitente en pacientes pediátricos con shock séptico⁴⁸ ni tampoco se ha visto asociación con la detección de falla multiorgánica⁴⁹. Importantemente, un valor normal no descarta la existencia de alteración en la perfusión tisular dado que esto puede determinar una menor extracción de oxígeno³⁹ (Figura 3).

En la actualidad los pacientes críticos al momento de su admisión a UCI habitualmente presentan valores de $SvcO_2$ normal, lo cual se debe a la pronta resucita-

ción con fluidos o al inicio de soporte ventilatorio de emergencia⁵⁰.

Conclusiones

Luego de la evaluación clínica inicial del niño con disfunción circulatoria aguda, el soporte hemodinámico debe de ser guiado por los cambios de los diversos parámetros de perfusión tisular en el tiempo y no exclusivamente por la respuesta de las variables macrohemodinámicas como se ha hecho tradicionalmente.

Lo que no se debe hacer es no personalizar la reanimación del paciente. Se debe buscar caracterizar lo mejor posible a este (fenotipificación) en relación a los siguientes determinantes fisiopatológicos: hipovolemia, falla ventricular, vasoplejia y heterogeneidad. Para esto, debemos evaluar las distintas variables de perfusión y no basar las decisiones en sólo una de ellas.

La identificación de distintos fenotipos del niño séptico llevará a obtener un enfoque terapéutico personalizado.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias

- Hasanin A, Mukhtar A, Nassar, H. Perfusion indices revisited. *J Intensive Care*. 2017; 5:24. doi: 10.1186/s40560-017-0220-5.
- Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care*. 2008;12(2):130. doi: 10.1186/cc6841.
- Hollenberg SM. Think locally: evaluation of the microcirculation in sepsis. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (11): 1807-9. doi: 10.1007/s00134-010-1973-7.
- Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. La microcirculación en el paciente crítico. Parte I: generalidades y fisiología en el paciente séptico. *Rev Chil Pediatr*. 2013; 84 (1): 83-92.
- Johansson PI, Stensballe J, Ostrowski SR. Shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness - a unifying pathophysiologic mechanism. *Crit Care*. 2017;21(1):25. doi: 10.1186/s13054-017-1605-5.
- Duranteau J, De Backer D, Donadello K, et al. The future of intensive care: the study of the microcirculation will help to guide our therapies. *Crit Care*. 2023;27(1):190. doi: 10.1186/s13054-023-04474-x.
- Guedel AE. Cyclopropane Anesthesia. *Anesthesiology*. 1940; 1:13-25 doi: https://doi.org/10.1097/00000542-194007000-00002.
- Beecher HK, Simeone FA. The internal state of the severely wounded man on entry to the most forward hospital. *Surgery*. 1947; 22 (4): 672-711. PMID: 20266131.
- Lamprea S, Fernández-Sarmiento J, Barrera S, Mora A, Fernández-Sarta JP, Acevedo L. Capillary refill time in sepsis: A useful and easily accessible tool for evaluating perfusion in children. *Front Pediatr*. 2022; 10: 1035567. doi: 10.3389/fped.2022.1035567.
- Hernández G, Castro R, Bakker J. Capillary refill time: the missing link between macrocirculation and microcirculation in septic shock? *J Thorac Dis*. 2020;12(3):1127-1129. doi: 10.21037/jtd.2019.12.102.
- King D, Morton R, Bevan C. How to use capillary refill time. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99(3): 111-6. doi: 10.1136/archdischild-2013-305198.
- Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO, Baker MD. Effect of fever on capillary refill time. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13(5):305-7. doi: 10.1097/00006565-199710000-00001.
- Fleming S, Gill PJ, Van den Bruel A, Thompson M. Capillary refill time in sick children: a clinical guide for general practice. *Br J Gen Pract*. 2016;66(652):587. doi: 10.3399/bjgp16X687925.
- Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664. doi: 10.1001/jama.2019.0071.
- Contreras R, González C, Kattan E, Bugeo G, Henández G. Tiempo de relleno capilar: La piel como un marcador de enfermedad y objetivo de reanimación en pacientes en shock séptico. *Rev Chil Med Intensiv*. 2022; 37(1): 33-42.
- Fleming S, Gill P, Jones C, et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2015;100(3):239-49. doi: 10.1136/archdischild-2014-307079.
- Lara B, Enberg L, Ortega M, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11): e0188548. doi: 10.1371/journal.pone.0188548.
- Fleming S, Gill P, Jones C, et al. The Diagnostic Value of Capillary Refill Time for Detecting Serious Illness in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138155. doi: 10.1371/journal.pone.0138155.
- Kattan E, Hernández G, Ospina-Tascón G, Valenzuela ED, Bakker J, Castro R; ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):114. doi: 10.1186/s13613-020-00732-1.
- Hernández G, Pedreros C, Veas E, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. *J Crit Care*. 2012;27(3):283-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.05.024.
- Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):163-6. doi: 10.1136/ad.80.2.163.
- Raimer PL, Han YY, Weber MS, Annich GM, Custer JR. A normal capillary refill time of ≤ 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of $\geq 70\%$. *J Pediatr*. 2011; 158(6):968-72. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.11.062.
- Hariri G, Joffre J, Leblanc G, et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019; 9 (1):37. doi: 10.1186/s13613-019-0511-1.
- Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011; 37(5): 801-7. doi: 10.1007/s00134-011-2163-y.
- Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):31. doi: 10.1186/2110-5820-3-31.
- Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care*. 2016; 6(1): 63. doi: 10.1186/s13613-016-0164-2.
- Amson H, Vacheron CH, Thiollere F, Piriou V, Magnin M, Allaouchiche B. Core-to-skin temperature gradient measured by thermography predicts day-8 mortality in septic shock: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2020; 60: 294-299. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.022.
- Nagori A, Dhinra LS, Bhatnagar A, Lodha R, Sethi T. Predicting hemodynamic shock from thermal images using machine learning. *Sci Rep*. 2019;9(1):91. doi: 10.1038/s41598-018-36586-8.
- Vats V, Nagori A, Singh P, et al. Early prediction of hemodynamic shock in pediatric intensive care units with deep learning on thermal videos. *Front Physiol*. 2022; 13:862411. doi: 10.3389/fphys.2022.862411.
- Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210-3. doi: 10.1097/00003246-200206000-00006.
- Sivaprasath P, Mookka Gounder R, Mythili B. Prediction of Shock by Peripheral Perfusion Index. *Indian J Pediatr*. 2019; 86(10): 903-908. doi: 10.1007/s12098-019-02993-6.
- Bazaraa H, Roby S, Salah E, Algebal H. Assessment of Tissue Perfusion Using the Peripheral Perfusion Index and Lactate Clearance in Shock in Pediatric Patients. *Shock*. 2021;56(6):933-938. doi: 10.1097/SHK.0000000000001811.
- Grupo de trabajo de Sepsis Pediátrica de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP) y del Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS). Consenso Latinoamericano de manejo de sepsis en niños: Task Force de

- la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP). *Acta Pediatr Mex.* 2022; 43 (1): 51-69.
34. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020; 46(Suppl 1): 10-67. doi: 10.1007/s00134-019-05878-6.
 35. Fisiología renal. [acceso 28 de junio 2023] Disponible en <https://www.nefrologiaaia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>.
 36. Rein JL, Coca SG. "I don't get no respect": the role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019;316(3): F587-F605. doi: 10.1152/ajprenal.00130.2018.
 37. Donoso A, Arriagada D, Cruces P. Intercomunicación pulmón-riñón en el paciente crítico. *Rev Chil Pediatr.* 2015; 86(5): 309-317.
 38. Scheeren TWL, Wicke JN, Teboul JL. Understanding the carbon dioxide gaps. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24(3):181-189. doi: 10.1097/MCC.0000000000000493.
 39. Cousin VL, Joye R, Wacker J, Beghetti M, Polito A. Use of CO₂-Derived Variables in Cardiac Intensive Care Unit: Pathophysiology and Clinical Implications. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023; 10(5):208. doi: 10.3390/jcdd10050208.
 40. Ltaief Z, Schneider AG, Liaudet L. Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Crit Care.* 2021; 25(1): 318. doi: 10.1186/s13054-021-03671-w.
 41. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med.* 2016; 42(2):211-21. doi: 10.1007/s00134-015-4133-2.
 42. Al Duhailib Z, Hegazy AF, Lalli R, et al. The Use of Central Venous to Arterial Carbon Dioxide Tension Gap for Outcome Prediction in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2020;48(12):1855-1861. doi: 10.1097/CCM.00000000000004578.
 43. El-Nawawy AA, Hassaan SM, Hassouna HM. Evaluation of Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Tension Difference as a Complementary Parameter During Pediatric Septic Shock Resuscitation: A Prospective Observational Study. *Pediatr Emerg Care.* 2022;38(5):201-206. doi: 10.1097/PEC.00000000000002560.
 44. Mok G, Hendin A, Reardon P, Hickey M, Gray S, Yadav K. Macrocirculatory and Microcirculatory Endpoints in Sepsis Resuscitation. *J Intensive Care Med.* 2021;36(12):1385-1391. doi: 10.1177/0885066620982585.
 45. Hernández G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019;45(1):82-85. doi: 10.1007/s00134-018-5213-x.
 46. Scott HF, Brou L, Deakyne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr.* 2016; 170: 149-55. e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.071.
 47. Nazir M, Wani W, Dar SA, et al. Lactate clearance prognosticates outcome in pediatric septic shock during first 24 h of intensive care unit admission. *J Intensive Care Soc.* 2019; 20(4): 290-298. doi: 10.1177/1751143719855202.
 48. Sankar JM, Das RR, Kumar UV. Comparison of Intermittent versus Continuous Superior Venal Caval Oxygen Saturation Monitoring in Early Goal Directed Therapy in Septic Shock: A Systematic Review. *J Pediatr Intensive Care.* 2021;11(4):267-274. doi: 10.1055/s-0041-1729742.
 49. Fernández-Sarmiento J, Carcillo JA, Díaz Del Castillo AME, et al. Venous-arterial CO₂ difference in children with sepsis and its correlation with myocardial dysfunction. *Qatar Med J.* 2019;2019(3):18. doi: 10.5339/qmj.2019.18.
 50. Hernández G, Peña H, Cornejo R, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. *Crit Care.* 2009;13(3): R63. doi: 10.1186/cc7802.
 51. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x.