

TESI DOCTORAL

**SATURACIÓ TENAR D'OXIGEN (StO₂)
VALIDACIÓ DE LA TÈCNICA I ANÀLISI DE LA SEVA UTILITAT
EN PACIENTS CRÍTICS AMB SÈPSIA**

JAUME MESQUIDA FEBRER

DIRECTORS DEL TREBALL DE TESI

**DR. ANTONI ARTIGAS RAVENTÓS
DR. FRANCISCO BAIGORRI GONZÁLEZ**

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ANY 2015

SUMARI	PÀGINA
1.- PRESENTACIÓ.....	1
2.- INTRODUCCIÓ.....	2
3.- CAPÍTOL I	10
Caracterització de la mesura de la saturació tissular d'oxigen (StO₂) i del test d'oclusió vascular (TOV) a voluntaris sans	
4.- CAPÍTOL II	17
Avaluació de la StO₂ com a predictor no invasiu de valors baixos de saturació venosa central d'oxigen (SvcO₂) en pacients sèptics greus	
5.- CAPÍTOL III.....	23
Avaluació de la StO₂ enfront paràmetres globals de transport global d'oxigen (DO₂)	
6.- CAPÍTOL IV.....	31
Valor pronòstic de la StO₂ al pacient sèptic greu	
7.- DISCUSSIÓ GENERAL.....	40
8.- CONCLUSIONS GENERALS	43
9.- BIBLIOGRAFIA.....	44
10.- ANNEX 1: PUBLICACIONS DE LA TESI DOCTORAL.....	48
11.- ANNEX 2: MATERIAL SUPLEMENTARI ELECTRÒNIC.....	70
LLISTAT D'ABREVIACIONS.....	72

1.- PRESENTACIÓ

La present tesi doctoral està estructurada d'acord amb les directrius del Marc Regulador del Doctorat de l'Escola de Postgrau i del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (RD 1393/2007), i es presenta com a compendi de publicacions, tal com va acceptar la Comissió d'Estudis de Postgrau en data 19 de juny de 2013.

Els estudis que conformen aquesta tesi doctoral pertanyen a una mateixa línia de recerca, dirigida a l'avaluació d'una tecnologia de caràcter regional i no invasiu en el procés de monitorització hemodinàmica en pacients crítics amb sèpsia. En els diferents apartats d'aquesta tesi s'exposen els aspectes generals més destacats dels treballs, i els aspectes més específics es troben detallats a les publicacions que es troben a l'Annex. Tots els coautors van aprovar l'ús, per part del doctorand, dels estudis presentats com a treball de tesi doctoral.

2.- INTRODUCCIÓ

La situació que coneixem com *xoc*, o insuficiència circulatòria, ve definida per la presència d'un desequilibri entre l'aport i el consum d'oxigen a nivell dels teixits de l'organisme^{1,2}. En aquest estat de disòxia, on la utilització d'oxigen per part de la cèl·lula es troba compromesa, es produiran alteracions en els processos biològics necessaris per mantenir el funcionalisme cel·lular. Aquesta situació, mantinguda en el temps, condicionarà el desenvolupament de dany cel·lular, el fracàs en la funció dels òrgans i, finalment, pot provocar la mort de l'individu.

Dins de les diferents causes de *xoc* circulatori, mereix especial atenció la lligada a patologia infecciosa, o sèpsia, per representar, a dia d'avui, una de les causes més importants de mortalitat a les unitats de cures intensives (UCI)³. La sèpsia engloba un conjunt de situacions definides per la Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica (SRIS) provocada per un agent infecciós, on l'aparició de danys orgànics i/o de insuficiència cardiovascular definiran les seves formes més severes: la sèpsia greu i el *xoc* sèptic⁴. En la darrera dècada, la incidència de les formes greus de sèpsia ha anat en augment. A Espanya, per exemple, la incidència de sèpsia greu és de 104 per 100.000 habitants i any, amb una mortalitat del 20.5%, i la incidència de *xoc* sèptic és de 31 per 100.000 habitants i any, amb una mortalitat del 45.7%⁵. Aquestes dades d'incidència i mortalitat, consistents amb les d'altres països desenvolupats, han fet que aquesta entitat desperti especial interès, amb gran dedicació d'esforços i recursos en el seu estudi. Iniciatives com la *Surviving Sepsis Campaign*⁶, una campanya d'esforç mundial sorgida en l'última dècada, han pretès sintetitzar els avenços en el coneixement de la sèpsia i traslladar-los a unes pautes d'actuació per tal de millorar-ne el tractament i disminuir així la seva morbimortalitat. Els resultats d'aquests treballs s'han afegit a l'evidència de que la detecció i reversió precoç del *shock* són fonamentals a l'hora de millorar el pronòstic de la sèpsia, ressaltant la importància d'assegurar l'adequat aport d'oxigen als teixits com a prioritat bàsica en l'aproximació al pacient sèptic^{6,7}.

Els principals determinants de la correcta arribada d'oxigen als teixits són una pressió de perfusió suficient i un transport d'oxigen adequat a les seves necessitats metabòliques. La primera, vindrà donada per la pressió arterial mitjana (PAM), i la segona, per la combinació de les variables de flux sanguini (cabal cardíac), saturació

arterial d'oxigen i l'hemoglobina (Hb). Així, els objectius finals de la reanimació hemodinàmica aniran dirigits a la restauració de valors normals d'aquestes variables de pressió i flux, totes elles de marcat caràcter global, o macrocirculatori (PAM, saturació venosa central/mixta d'oxigen, lactat sèric, etc.). La inclusió d'aquestes variables en l'aproximació al maneig dels estats de *shock*, independentment de la seva etiologia, ha donat lloc a notables millories en la supervivència dels pacients crítics⁸. Tanmateix, disposem ja de molts treballs evidenciant que, tot i la normalització d'aquestes variables macrocirculatòries, poden persistir alteracions de la perfusió tant a nivell regional com microcirculatori, i que la presència d'aquestes alteracions condicionarà un major desenvolupament de fracàs orgànic i una menor supervivència a la malaltia⁹. Aquesta evidència ha propiciat un creixement exponencial en l'interès per noves tecnologies dirigides a l'avaluació de la circulació a nivell regional i/o la microcirculació¹⁰.

LA IMPORTÀNCIA DE LA MICROCIRCULACIÓ

La microcirculació està composta per vasos sanguinis de diàmetre inferior a 200 µm - això són: arterioles, capil·lars i vènules - i juga un paper fonamental en el manteniment del benestar del teixit, essent part responsable d'assegurar un correcte aport d'oxigen a les cèl·lules, així com del transport d'altres nutrients i la recollida de productes derivats del metabolisme cel·lular a nivell tissular. Les arterioles són responsables de mantenir el to vascular, utilitzant la seva capacitat de modular el seu diàmetre per tal d'ajustar el flux microvascular a les demandes metabòliques del teixit. Els capil·lars, a través del seu extens endoteli, tenen un paper fonamentalment d'intercanvi de substàncies, aportant l'oxigen i recollint els productes del metabolisme cel·lular. Finalment, aquests capil·lars convergeixen en les vènules, on tindran lloc els fenòmens d'interacció leucocitària i els canvis en la permeabilitat vascular¹¹.

En estats patològics, la microcirculació pateix tota una sèrie d'alteracions que aniran associades a l'aparició de dany cel·lular. Aquestes alteracions poden diferir de forma important en funció de quina sigui la patologia crítica inicial que les causa. Així, en la sèpsia per exemple, trobarem alteracions en la funció d'autoregulació microcirculatòria i fenòmens microtrombòtics, donant lloc a la pèrdua de densitat de capil·lars perfosos. Els canvis resultants en la microcirculació, de caire marcadament heterogeni, seran responsables de la coexistència d'àrees de teixit exposades a la

isquèmia amb d'altres àrees properes amb una oxigenació òptima¹¹. En canvi, en estats de baix flux sanguini com el *shock* cardiogènic o l'hemorràgia, tot i observar-se també una pèrdua en la densitat de capil·lars perfosos, les alteracions tindran una distribució molt més homogènia. Sigui quin sigui el mecanisme inicial, el resultat final comú serà una alteració en la perfusió microcirculatòria, amb la generació de hipòxia cel·lular que, de mantenir-se en el temps, serà la responsable de la progressió al fracàs multiorgànic. Tot això fa que es consideri la microcirculació com el veritable òrgan a valorar en el procés de reanimació hemodinàmica, per tal d'assegurar millors resultats en el pronòstic dels nostres pacients.

AVALUACIÓ DE LA MICROCIRCULACIÓ

L'avaluació de la de la microcirculació en el pacient crític va lligada a infinitat de dificultats tècniques i metodològiques que han endarrerit el seu ús a peu de llit. A dia d'avui, no disposem de moltes tecnologies que ens permetin la seva avaluació, i la majoria d'elles són de caire més experimental que no pas clínic. En línies generals, podríem dividir aquestes tecnologies en dos grans grups¹⁰.

1.- Les que permeten l'avaluació "directa" de la microcirculació.

2.- Les que l'avaluen de forma "indirecta", mitjançant la quantificació de l'estat d'oxigenació del teixit.

Dins del primer grup ens trobem, fonamentalment, amb les tecnologies de videomicroscòpia. Aquestes ens permeten la visualització directa dels capil·lars sanguinis. Tot i que, en models de recerca experimental la videomicroscòpia s'ha utilitzat en l'anàlisi de diversos teixits, en humans, aquestes tecnologies s'han utilitzat sobretot per l'estudi de la mucosa sublingual. Malauradament, en el moment actual, aquests sistemes presenten moltes limitacions en el seu possible ús clínic, derivades principalment de la dificultat en l'obtenció de bones imatges, així com de la complexitat que representa el posterior processat i anàlisi de les mateixes.

En el grup de tecnologies que avaluen l'estat d'oxigenació com a equivalent de l'estat de perfusió de la microcirculació, destaquen la mesura de la pressió parcial d'oxigen (pO_2) del teixit mitjançant elèctrodes, l'anàlisi del diòxid de carboni (CO_2) en mucoses (tant tonometria gàstrica com capnometria sublingual) i la derivació de la saturació d'oxigen d'una determinada àrea mitjançant espectroscòpia de llum propera a

la infraroja (*Near-Infrared Spectroscopy* o NIRS). L'aparició, en els últims anys, de sistemes NIRS de caràcter no invasiu, i de molt fàcil aplicabilitat a peu de llit, ha fet que aquesta tecnologia resulti força atractiva, i diferents grups han dirigit els seus esforços a l'estudi d'aquesta mesura en diverses situacions clíniques.

ESPECTROSCÒPIA DE LLUM EN L'ESPECTRE PROPER ALS INFRAROJOS (*NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY* O NIRS). FONAMENTS DE LA TECNOLOGIA

El principi biofísic de la tecnologia NIRS es basa en la mesura de l'atenuació de la llum en l'espectre proper a l'infraroig (longituds d'ona de 680-1000 nm) per part dels diferents cromòfors presents en el teixit estudiat. Si bé trobem diferents cromòfors que poden influir en la senyal NIRS, com la bilirubina, la melanina, la mioglobina i el citocrom oxidatiu aa3, l'elecció d'unes longituds d'ona determinades permeten minimitzar l'impacte final d'aquestes substàncies, i el senyal obtingut provindrà fonamentalment de l'hemoglobina, tant en la seva forma oxidada (oxiHb) com reduïda (desoxiHb)¹². En els nous sistemes, la combinació de dues o més longituds d'ona diferents, dins del mateix espectre quasi-infraroig, fa que aquests dos cromòfors principals donin senyals separables, permetent estimar oxi i desoxiHb de forma independent i així, finalment, poder derivar el percentatge d'Hb oxigenada sobre la Hb total de l'àrea estudiada, el que coneixerem com saturació d'oxigen del teixit estudiat (StO₂)¹²⁻¹⁶. D'acord amb la llei de Beer-Lambert modificada per senyals de teixits *in vivo*, la senyal NIRS derivarà únicament de l'Hb present dins dels vasos amb un diàmetre inferior a 1 mm (arterioles, capil·lars i vènules) presents en el volum del teixit sensat¹⁶. Així doncs, la StO₂ ens donarà informació sobre l'estat d'aport-consum d'oxigen del conjunt d'unitats microcirculatòries del teixit sensat. A més del valor de StO₂, la tecnologia NIRS també permet derivar paràmetres informatius del contingut d'Hb a l'àrea sensada, utilitzats com a indicadors de volum sanguini present a la regió tissular estudiada¹⁶. Aquest contingut microcirculatori d'Hb es calcula de forma diferent, i rep nomenclatures variades, en funció del sistema utilitzat, com serà l'Hb total tissular (HbT) o l'índex d'Hb tissular (THI),

Els sistemes NIRS consten de dos optodes, un emissor que projecta la llum sobre el teixit, i un receptor que recull la llum que retorna del teixit, i d'un processador que en deriva els paràmetres de saturació d'oxigen i contingut d'Hb. La distància entre l'optode

emissor i el receptor és la que determina la profunditat i el volum de teixit estudiat (Figura 1). Seguint aquests principis, la StO₂ pot mesurar-se a diferents llits tissulars, des d'òrgans vitals concrets (com per exemple el cervell o el fetge) a diverses localitzacions musculars més o menys perifèriques (masseter, deltoïdes, eminència tenar, etc.). Donat que l'obtenció de la senyal de StO₂ es veu afectada per factors locals com la presència d'edema o el gruix del teixit adipós, l'eminència tenar, amb menor grau de variabilitat en aquests factors, és la regió més utilitzada per a l'estudi de l'oxigenació de la musculatura esquelètica en la població adulta ¹⁶.

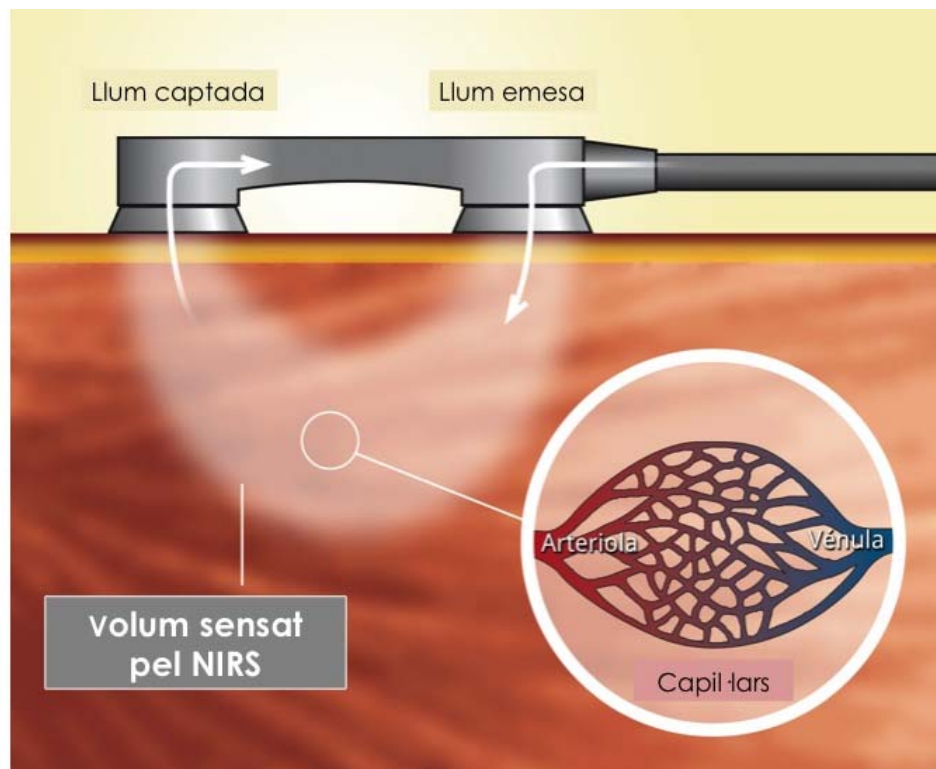


Figura 1. Representació del funcionament de la tecnologia NIRS. El sistema consta d'una font de llum NIRS, sensors de fibra òptica (optodes) emissor i receptor, i un processador que analitza el senyal recuperat, derivant-ne les dades de la StO₂. La distància entre els optodes emissor i receptor determinarà la profunditat i l'àrea de sensat del sistema.

En condicions basals, el senyal obtingut del NIRS ve determinat predominantment per l'oxigenació venosa, donat que aproximadament el 75% de la sang present a la musculatura esquelètica es troba al compartiment venós. Així, s'ha determinat que en subjectes sans, els valors basals de StO₂ són de $87 \pm 6\%$ ¹⁷. De manera anàloga a la

interpretació de les saturacions venoses d'oxigen, partim de la hipòtesi que la StO_2 és un reflex de l'equilibri entre aport i consum d'oxigen a nivell local, i canvis en el seu valor podrien interpretar-se en dues direccions: canvis en el flux sanguini local i/o canvis en el consum local d'oxigen.

VALORS DINÀMICS DE StO_2 . EL TEST D'OCLUSIÓ VASCULAR TRANSITÒRIA (TOV).

A més de la monitorització del valor absolut de StO_2 a l'eminència tenar, aquesta localització ens permet la realització d'un test dinàmic per tal d'explorar la resposta local a la isquèmia. El que coneixem com test d'oclusió vascular transitòria (TOV) consisteix en la provocació d'isquèmia reversible al llit tissular sensat. Així, mitjançant l'ús d'un sistema de torniquet col·locat a nivell de l'avantbraç, es pot provocar una aturada del flux arterial de forma proximal al sensor de NIRS, produint una situació de flux zero a la regió estudiada. Aquest test ens permet generar noves variables informatives sobre l'estat local d'oxigenació, d'acord amb la resposta a la isquèmia i a la reperfusió del teixit sensat, i que seran fonamentalment les pendents de desoxigenació (DeOx) i de reoxigenació (ReOx) de la StO_2 ¹⁸ (Figura 2).

Donat que la DeOx representa la dessaturació de l'Hb en situació de flux zero, s'ha proposat com a indicador directe del metabolisme local. La correcció d'aquesta pendent per la quantitat d'Hb present a l'àrea sensada ens permet derivar una altra variable d'estimació del consum local, que anomenarem $nirVO_2$, i que es calcula d'acord amb l'equació proposada per Skarda i col·laboradors¹⁹.

$$nirVO_2 = DeOx^{-1} / [(THI_{start} + THI_{end}) / 2]$$

Els valors THI_{start} i THI_{end} representen els valors d'Hb a l'inici de la oclusió i al final de la mateixa, i s'utilitzen per tal de fer una aproximació al contingut d'Hb mitjà durant tota la fase d'isquèmia. Així, el $nirVO_2$, semblaria un paràmetre més fidel de l'estat metabòlic local que la DeOx, ja que no estaria tant subjecte a les interferències en les variacions de flux sanguini o en el contingut absolut d'oxiHb del territori estudiat.

Per una altra banda, la ReOx representa la pendent de reoxigenació de l'àrea estudiada un cop s'allibera la oclusió proximal que causava la isquèmia. Donat que la ReOx vindrà determinada per la capacitat de reclutar capil·lars en resposta a l'estímul hipòxic local, s'ha proposat aquesta variable com a indicador de la funció endotelial o reserva microcirculatòria del teixit sensat. A més, en la seva recuperació post-isquèmica, els valors de StO_2 poden elevar-se transitòriament per sobre dels valors

basals inicials. Aquest fenomen es deu també a la vasodilatació post-isquèmica, i es coneix com a hiperèmia reactiva, quantificable amb la tecnologia NIRS en forma d'àrea sota la corba (Figura 2).

Així doncs, totes aquestes variables generades amb el test d'oclusió vascular resulten particularment interessants, ja que ens informen a temps real tant de l'estat metabòlic local com de la reserva funcional endotelial del teixit.

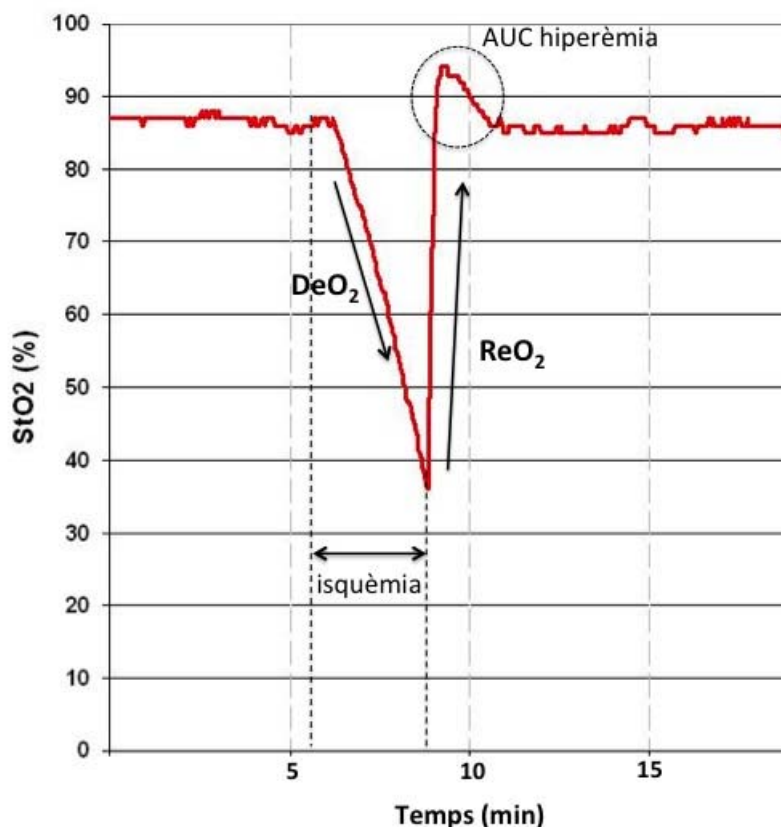


Figura 2. Resposta de la StO₂ al test d'oclusió vascular (TOV). La isquèmia inicial genera una pendent de desoxigenació de la StO₂ (DeOx). Un cop assolit el llindar d'isquèmia predeterminat, s'allibera la oclusió vascular, i es genera la pendent de reoxigenació (ReOx). La resposta típica a la isquèmia produeix també una àrea d'hiperèmia reactiva (AUC hiperèmia), reflex del reclutament capil·lar en resposta a l'estímul hipòxic. Finalment, la StO₂ retorna progressivament als seus nivells basals.

Tot i que els fonaments físics de la mesura de la oxigenació de la musculatura esquelètica amb caràcter regional són robustos, l'aplicació clínica de la StO₂ es troba encara en una zona d'incertesa, amb la limitació afegida de no tenir cap altra mesura similar o "gold standard" a la que comparar-se. La nostra línia de recerca parteix de la premissa de que avançar en el coneixement en l'avaluació i la monitorització de la

circulació regional i la microcirculació ens ha de donar informació en la gradació de la severitat de la malaltia. Així mateix, les mesures de ressuscitació dirigides específicament a la microcirculació com a òrgan diana fonamental a la sèpsia podrien convertir-se en un futur no massa llunyà en un dels objectius principals en el maneig d'aquesta patologia. Els treballs que componen aquesta tesi doctoral pretenen aprofundir en el coneixement i l'aplicabilitat de la tecnologia NIRS en un grup seleccionat de pacients crítics, com és el del pacient sèptic greu.

OBJECTIUS GENERALS DEL TREBALL DE TESI DOCTORAL

Tot i tractar-se de quatre treballs, podríem resumir els objectius de la present tesi doctoral en tres grans blocs, que serien: (1) La validació i protocol·lització de la mesura de StO₂ i la maniobra d'oclusió vascular transitòria; (2) l'estudi del valor de la StO₂ com a predictor ràpid i no-invasiu d'alteracions en variables hemodinàmiques i oximètriques de caràcter global utilitzades al procés de reanimació; i, finalment, (3) l'anàlisi del valor pronòstic de les variables de StO₂ en els pacients en xoc sèptic.

METODOLOGIA GENERAL

Aquest treball de tesi doctoral el conformen quatre estudis observacionals prospectius, duts a terme al Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center (treball #1) i al Centre de Crítics de l'Hospital de Sabadell (treballs #2, 3 i 4). La recollida i estudi de pacients amb sèpsia greu s'ha realitzat exclusivament al Àrea de Crítics de l'Hospital de Sabadell, una unitat de cures intensives (UCI) general amb 30 llits, en un hospital universitari, lligat a la Universitat Autònoma de Barcelona. Tots els projectes que es presenten van ser avaluats i aprovats pels comitès ètics del centres on es van portar a terme.

3.- CAPÍTOL I

CARACTERITZACIÓ DE LA MESURA DE SATURACIÓ TISSULAR D'OXIGEN (StO₂) I DEL TEST D'OCLUSIÓ VASCULAR (TOV) A VOLUNTARIS SANS

Aquest treball es desenvolupa en la publicació #1 de l'annex 1.

Gomez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, Pinsky MR
Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care* 2009, 13(Suppl 5):S3

3.1.- OBJECTIU

L'objectiu d'aquest primer treball va ser el d'avaluar la variabilitat de les mesures de StO₂ com a resultat del canvi en diferents aspectes fonamentals com són l'àrea anatòmica estudiada, la profunditat de sensat de la llum NIRS i l'ús de diferents llinars d'isquèmia en el test dinàmic d'oclusió vascular transitòria (TOV), amb la intenció final d'homogeneïtzar la tècnica.

3.2.- METODOLOGIA

Estudi prospectiu observacional, dut a terme al Department of Critical Care Medicine, University of Pittsburgh Medical Center (Pittsburgh, PA, USA). Es van incloure voluntaris sans majors de 18 anys, sense antecedents de malalties cardiovasculars agudes o cròniques, i que no prenguessin medicacions amb efectes vasoactius.

La StO₂ i els seus canvis provocats per un test d'oclusió vascular (TOV) es van mesurar de forma simultània a l'avantbraç (F) i a l'eminència tenar (TH) del mateix braç, utilitzant sensors òptics de 15 i 25 mm, amb l'aparell InSpectraTM Tissue Spectrometer Model 325 (Hutchinson Technologies Inc., Minneapolis, MN, USA). El sensor de StO₂ de l'avantbraç (F) es va col·locar sobre el múscul *Flexor Digitorum Profundus*. El TOV es va dur a terme d'acord amb el procediment descrit prèviament a la literatura per Gómez i col·laboradors¹⁸. Breument, després de l'estabilització del senyal de StO₂ en repòs (variació < 5% durant > 30 segons), es va inflar un manegot de pressió col·locat a

l'avantbraç, utilitzant un sistema de torniquet portàtil (Portable Tourniquet System[®], Delfi Medical Innovations Inc., Vancouver, Canada), fins assolir una pressió d'inflat 40 mmHg per sobre de la pressió arterial sistòlica del subjecte estudiat. La pressió d'inflat es va mantenir constant fins que la StO₂ va descendir fins a un valor predeterminat, i que anomenarem llindar d'isquèmia. Un cop assolit el valor d'isquèmia, el manegot es va desinflar ràpidament, permetent la recuperació dels valors de StO₂. D'acord amb aquest procediment, es van obtenir la pendent de desoxigenació (DeOx) i la pendent de reoxigenació (ReOx) de la StO₂ (Figura 2). Ambdues pendents es representen com a canvis de saturació d'O₂ (%) en el temps.

Per analitzar l'impacte de la localització anatòmica i la profunditat de sensat sobre la StO₂, el sensor de 15 mm es va col·locar primer sobre l'avantbraç (F₁₅), i el de 25 mm sobre l'eminència tenar (TH₂₅). A llavors es va realitzar una primera maniobra de TOV. Després d'un temps de recuperació de 5 minuts, la col·locació dels sensors es va intercanviar (TH₁₅, F₂₅), i es va repetir una segona maniobra de TOV.

Finalment, amb el sensor de 15 mm sobre l'eminència tenar (TH₁₅), i per avaluar l'impacte dels diferents nivells d'isquèmia sobre la ReOx, el TOV es va realitzar de la forma prèviament descrita, desinflant el torniquet un cop assolida la StO₂ de 40%. Posteriorment, es van realitzar dues noves maniobres de TOV utilitzant nivells de desinflat del torniquet del 30% i del 50%, consecutivament, després d'un temps mínim de recuperació de 5 minuts entre les mesures.

Anàlisi estadística

Els valors de StO₂, DeOx i ReOx obtinguts amb els sensors de 15 i 25 mm, i les localitzacions TH i F, es van comparar mitjançant el test de Wilcoxon. Les comparacions de DeOx i ReOx pels diferents llindars d'isquèmia es van fer amb el test d'anàlisi de variança de mesures repetides de Friedman. La variabilitat de les diferents mesures es va analitzar mitjançant el coeficient de variabilitat. Els resultats es presenten com a mediana i rang interquartil (IQR). L'anàlisi de dades es va fer amb el paquet estadístic SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA). La significació estadística es va establir per valors de $p < 0.05$.

3.3.- RESULTATS

Es van estudiar 18 voluntaris sans. Els valors de StO₂, DeOx i ReOx obtinguts amb les diferents localitzacions i profunditats es troben recollits a la Taula 1. Els valors de StO₂, DeOx i ReOx van ser significativament diferents quan es comparaven les localitzacions TH i F, tant per sensors de 15mm (TH₁₅ vs. F₁₅) com de 25mm (TH₂₅ vs. F₂₅). Així mateix, els valors obtinguts amb sensors de 15mm també van ser diferents dels obtinguts a la mateixa ubicació amb sensors de 25mm (TH₁₅ vs. TH₂₅, i F₁₅ vs. F₂₅). Finalment, al mesurar les pendents de ReOx a TH₁₅ amb diferents llindars d'isquèmia, els valors obtinguts van ser més alts a l'utilitzar un llindar del 30% que a l'utilitzar llindars del 40 i el 50%.

Taula 1.- Valors de StO₂, DeOx i ReOx d'acord amb localització i profunditat de sensat.

Sensor	Eminència tenar (TH)	CV (%)	Avantbraç (F)	CV (%)	<i>p</i> ^a (TH vs F)
15 mm					
StO ₂ (%)	90.4 (85.2, 93.5)	5.6	85.2 (80.7, 90.2)	7.8	0.03
DeOx (%/min)	-12.8 (-16.2, -11.3)	26.1	-8.5 (-10.3, -7.8)	42.7	0.01
ReOx (%/min)	297 (214, 329)	21.5	99 (54, 158)	68.4	< 0.001
25 mm					
StO ₂ (%)	92.7 (89.4, 94.7)	4.6	87.3 (81.7, 90.9)	6.7	0.02
DeOx (%/min)	-18.0 (-24.1, -14.8)	36.5	-9.9 (-15.3, -6.5)	53.6	< 0.001
ReOx (%/min)	402 (332, 543)	28.2	161 (132, 367)	66.8	0.01
<hr/>					
15 vs. 25 mm (TH)	<i>p</i> ^b				
StO ₂	0.02				
DeOx	< 0.001				
ReOx	< 0.001				

TH, eminència tenar; F, avantbraç; CV, Coeficient de variabilitat; StO₂, Saturació tenar d'oxigen; DeOx, pendent de desoxigenació de StO₂; ReOx, pendent de reoxigenació de StO₂. ^aComparació entre localització TH i F. ^bComparació entre 15 mm i 25 mm en la localització TH.

Els coeficients de variabilitat de les variables StO_2 , DeOx i ReOx van ser significativament diferents al comparar tant les localitzacions com la profunditat de mesura, mostrant una menor variabilitat les mesures fetes a TH i amb sensors de 15 mm (Taula 1). Així mateix, el coeficient de variabilitat de la ReOx amb els diferents llistats d'isquèmia van ser inferiors per 40 i 50% que pel llistat de 30% (Taula 2).

Taula 2.- Valors de DeOx i ReOx a TH d'acord amb la utilització de diferents llistats d'isquèmia.

TOV	Llistat d'isquèmia StO_2			<i>p</i>
	30%	40%	50%	
DeOx (%/min)	-14.6 (-18.5, -11.6)	-12.8 (-16.2, -11.3)	-14.1 (-18.0, -11.9)	0.6
ReOx (%/min)	320 (258, 402)	297 (214, 329) ^a	243 (211, 296) ^a	0.01
CV per DeOx (%)	34.4	26.1	39.3	
CV per ReOx (%)	30.1	21.5	21.0	

TH, eminència tenar; TOV, Test d'Oclusió Vascular; CV, Coeficient de variabilitat; StO_2 , Saturació tenar d'oxigen; DeOx, pendent de desoxigenació StO_2 ; ReOx, pendent de reoxigenació de StO_2 .^aLa comparació dels valors de ReOx entre els llistats de 40% i 50% no va ser significativa ($p = 0.2$).

3.4.- DISCUSSIÓ

El principal resultat del primer treball és la confirmació de que tant el valor absolut de StO_2 , com els paràmetres que es deriven del TOV, vénen condicionats tant pel lloc on es realitza la mesura com per l'àrea de sensat i, pel que fa a la resposta de reoxigenació, també ve condicionada pel grau d'isquèmia que s'ha produït. El fet de modificar qualsevol d'aquestes tres variables (lloc anatòmic, àrea de sensat i protocol d'isquèmia) produiria variacions en els valors de StO_2 , de forma independent a l'estat cardiovascular basal. Així doncs, a l'hora de comparar diferents estudis serà bàsic conèixer quina tècnica i protocol de mesura s'han utilitzat.

En el nostre treball, els valors de StO_2 , DeOx i ReOx van ser més alts quan es van col·locar els sensors a l'eminència tenar (TH). La magnitud de les diferències entre TH i F va ser major per les variables DeOx i ReOx que pel valor absolut de StO_2 . A més, la

variabilitat de les mesures obtingudes a la localització F va ser també més alta. Tot i que el nostre treball no ens permet identificar el per què d'aquestes diferències, presumiblement, aquesta serà deguda al major grau de variabilitat en la composició del teixit sensat. La F té una capa variable de greix subcutani, amb menor taxa metabòlica i menor densitat vascular que no pas el teixit muscular. En canvi, la TH té menor quantitat de greix, i semblaria ser més consistent entre subjectes, tal i com ja proposaven al seu treball Myers i col·laboradors¹⁶. Així, les nostres dades donarien suport a l'ús de la localització TH enfront de la F.

Pel que fa referència a la maniobra d'isquèmia transitòria, diferents autors han treballat amb un test d'oclusió vascular de durada fixa (normalment 3 minuts), enlloc d'utilitzar l·lindars d'isquèmia. Donat que l'estat metabòlic basal pot variar entre pacients, la utilització de temps predeterminats d'isquèmia farà que el valor mínim de StO₂ vingui directament condicionat per la taxa de desoxigenació. Això deriva en l·lindars d'isquèmia diferents entre els subjectes, fet que finalment ens condueix a valors de ReOx difícils d'interpretar i de comparar. D'acord amb les nostres dades, i amb l'objectiu de minimitzar la variabilitat de la ReOx, creiem recomanable la utilització de valors predeterminats de l·lindar isquèmic (40%, per exemple), per davant de temps constants d'isquèmia.

Limitacions

Aquest primer treball presenta dos limitacions fonamentals. En primer lloc, es van estudiar únicament dues localitzacions anatòmiques, l'avantbraç i l'eminència tenar. D'altres autors han apostat per l'estudi de regions més centrals, com pot ser el pectoral o el masseter. Per tant, l'extrapolació dels nostres resultats a d'altres localitzacions s'hauria de fer amb molta prudència. Tanmateix, donat que la maniobra de TOV només es pot realitzar en localitzacions perifèriques, creiem que les àrees escollides reflecteixen millor el que serà la pràctica dels investigadors que dediquin esforços a l'estudi d'aquesta tecnologia.

En segon lloc, cal recordar que l'estudi es va fer en voluntaris sans, i no en pacients crítics. Per tant, els nostres resultats podrien tenir una correspondència més limitada en el pacient crític. Diversos treballs ja han documentat que les situacions d'insuficiència cardiovascular provoquen una marcada variabilitat inter-subjecte¹⁸. L'objectiu d'aquest primer treball va ser el d'explorar la millor combinació per tal de

minimitzar la variabilitat de la mesura, i els resultats obtinguts apuntarien a que la combinació de l'eminència tenar i el sensor de 15mm ens poden donar una major robustesa en futurs treballs clínics.

3.5.- CONCLUSIONS

Els valors de StO₂, DeOx i ReOx varien en funció del lloc anatòmic utilitzat i de les característiques del sensor utilitzat. La ReOx varia també en funció del protocol de provocació d'isquèmia transitòria utilitzat.

La combinació de la utilització de l'eminència tenar, amb un sensor de 15 mm i un test de provocació d'isquèmia fins a un valor llindar de StO₂ del 40% estan menys subjectes a variabilitat i donarien, per tant, resultats més consistents en els estudis clínics.

4.- CAPÍTOL II

AVALUACIÓ DE LA StO₂ COM A PREDICTOR NO INVASIU DE VALORS BAIXOS DE SATURACIÓ VENOSA CENTRAL D'OXIGEN (SvcO₂) EN PACIENTS SÈPTICS GREUS

Aquest treball es desenvolupa en la publicació #2 de l'annex 1.

Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1106-1109.

4.1.- OBJECTIU

Determinar la utilitat de la StO₂ com a paràmetre no invasiu en la predicció de valors baixos de SvcO₂ en pacients sèptics greus en les primeres hores de la reanimació, un cop s'han restaurat els valors de pressió arterial.

4.2.- METODOLOGIA

Estudi observacional prospectiu, dut a terme a l'Àrea de Crítics de l' Hospital de Sabadell. Es van incloure pacients adults ingressats a la UCI per sèpsia greu o xoc sèptic, i que estiguessin dins de les primeres 24 hores d'evolució de la malaltia. Les definicions de sèpsia greu i xoc sèptic es van fer d'acord amb la *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*⁴. Es van incloure els pacients un cop iniciat el procés de reanimació hemodinàmica, i d'acord amb els següents criteris d'inclusió: normalització dels valors de pressió arterial sistòlica i mitjana (PAS > 90mmHg i PAM > 65mmHg, respectivament), SpO₂ > 90%, i la confirmació radiològica de la correcta col·locació d'un accés venós central. Es van excloure tots aquells pacients amb lesions a les extremitats superiors que poguessin alterar la col·locació i/o lectura del sensor NIRS a l'eminència tenar.

La StO₂ es va mesurar de forma contínua a l'eminència tenar mitjançant el sistema InSpectra™ Tissue Spectrometer Model 325 (Hutchinson Technologies Inc., Hutchinson, MN, USA), i utilitzant un sensor òptic de 15 mm. El sensor òptic es va col·locar sobre pell intacta, mai adjacent a una cànula arterial. L'espectròmetre InSpectra™ Model 325 deriva el valor de StO₂ cada 3 segons, pel que es va recollir com a StO₂ basal la mitjana de valors registrats en un període de 1 minut un cop la senyal detectada fos estable (definit com variabilitat del valor de StO₂ inferior al 5% durant més de 30 segons).

En el moment de la inclusió, es van recollir dades demogràfiques, escales de severitat i, simultàniament a la mesura de la StO₂, es van obtenir variables hemodinàmiques, oximètriques i analítiques, tal com es detalla a la publicació #2.

Anàlisi estadística

Els pacients es van dividir en dos grups en funció al valor de saturació venosa central (SvcO₂) en el moment d'inclusió: grup A, aquells amb SvcO₂ < 70%, i grup B, pacients amb SvcO₂ ≥ 70%. Les comparacions dels grups es van fer utilitzant tests no paramètrics, el test de Mann-Whitney per variables contínues, i els tests de Chi-quadrat i de Fisher per variables categòriques. Per tal d'avaluar la correlació de la StO₂ i la SvcO₂ es va utilitzar el test de correlació de Pearson. El valor predictiu de la StO₂ per detectar valors baixos de SvcO₂ (< 70%) es va calcular mitjançant les corbes de ROC (*Receiver Operator Characteristic*). L'anàlisi de dades es va fer amb el paquet estadístic SPSS 15.0 (Chicago, IL, USA). La significació estadística es va definir a $p < 0.05$.

4.3.- RESULTATS

Es van estudiar un total de 40 pacients, 25 d'ells amb SvcO₂ baixa (grup A: SvcO₂ 59 ± 6 %) i 15 amb SvcO₂ normal o alta (grup B: SvcO₂ 77 ± 4 %). No es van trobar diferències en edat, índex de severitat, variables hemodinàmiques, requeriments de drogues vasoactives i nivells de lactat (Taula 3). Els valors de StO₂ van ser significativament més baixos al grup A que al grup B (75 ± 13 % vs. 83 ± 6 %, $p = 0.018$) (Figura 3A). Les variables StO₂ i SvcO₂ van mostrar una correlació significativa, amb una $r = 0.4$ ($p = 0.017$) (Figura 3B).

Taula 3.- Característiques principals en el moment de la inclusió.

	Tots (n=40)	ScvO₂ < 70% (n=25)	ScvO₂ ≥ 70% (n=15)	p (A vs B)
Edat (anys)	69 ± 13	68 ± 14	71 ± 9	0.8
SAPS III	73 ± 13	72 ± 12	74 ± 14	0.6
FC (batecs/min)	101 ± 21	102 ± 23	100 ± 18	0.9
PAM (mmHg)	79 ± 10	80 ± 11	77 ± 8	0.4
SpO₂ (%)	95 ± 3	95 ± 3	96 ± 2	0.07
Hb (g/dL)	9.5 ± 2.1	9.2 ± 2.1	9.9 ± 2.0	0.3
Lactat (mmol/L)	3.8 ± 3.0	3.4 ± 2.3	4.3 ± 3.9	0.6
BD (mg/dL)	- 6.1 ± 5.1	- 5.4 ± 4.6	- 7.1 ± 5.8	0.1
ScvO₂ (%)	66.3 ± 10.4	59.6 ± 6.5	77.5 ± 4.2	-
StO₂ (%)	77.9 ± 11.7	74.7 ± 13.0	83.3 ± 6.2	0.018
Noradrenalina, ús (n, %)	27 (67)	16 (64)	11 (73)	0.5
Noradrenalina, dosi (µg/kg/min)	0.86 ± 1.65	1.3 ± 2.5	0.56 ± 0.73	0.3
Mortalitat UCI (n, %)	17 (42)	13 (52)	4 (27)	0.1
Mortalitat hospitalària (n, %)	24 (60)	18 (72)	6 (40)	0.05

SAPS III, Simplified Acute Physiological Score; FC, Freqüència cardíaca; PAM, Pressió Arterial Mitjana; SpO₂, Saturació arterial d'oxigen; Hb, Hemoglobina; BD, Dèficit de bases; ScvO₂, Saturació venosa central d'oxigen; StO₂, Saturació tenar d'oxigen.

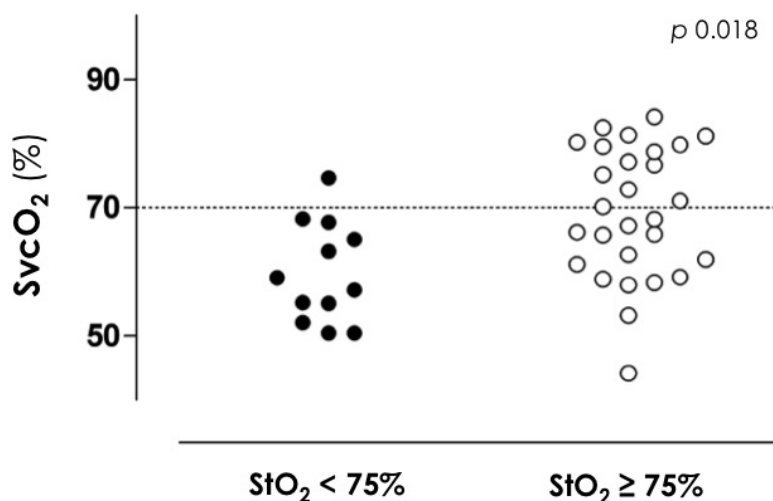


Figura 3A. Valors de SvCO₂ en els pacients estudiats, d'acord amb el seu valor de StO₂. Es van dividir els pacients en dos grups, aquells que presentaven valors de StO₂ per sota de 75%, i aquells que els tenien igual o per sobre de 75%.

L'anàlisi mitjançant corbes ROC per avaluar la utilitat de la StO₂ en la predicció de valors baixos de SvcO₂ va mostrar una AUC de 0.724 (CI 95% 0.6 - 0.86, $p = 0.019$). Un valor de tall de StO₂ del 75% va predir valors baixos de SvcO₂ amb una sensibilitat (S) de 0.44 i una especificitat (E) de 0.93, un valor predictiu positiu de 0.92 i valor predictiu negatiu de 0.52 (Figura 3C i 3D).

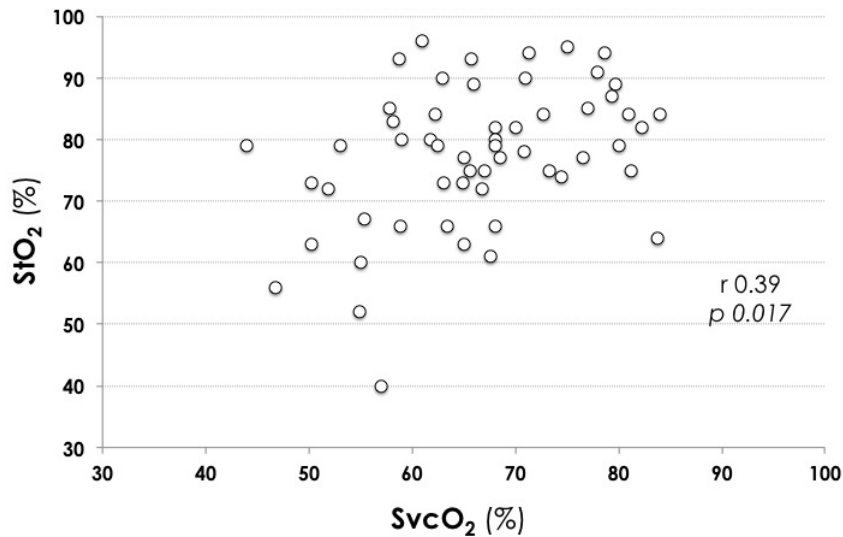


Figura 3B. Correlació Pearson entre les variables SvcO₂ i StO₂.

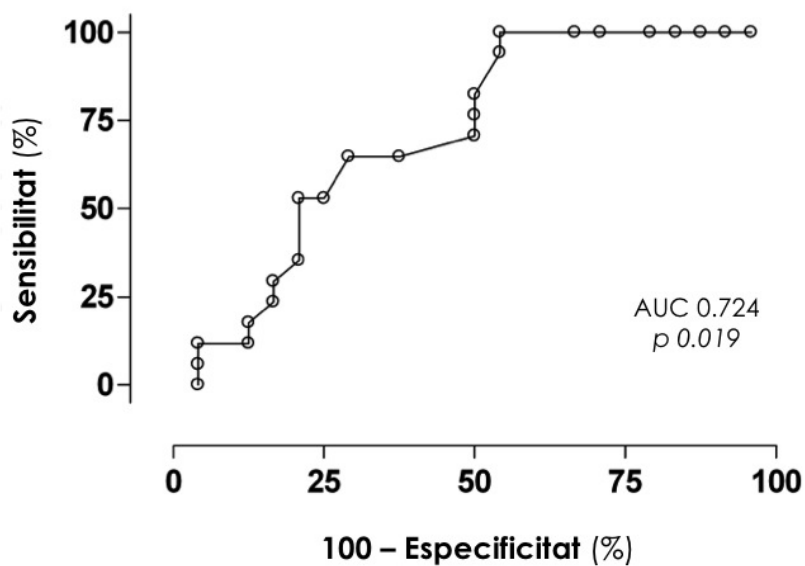


Figura 3C. Anàlisi mitjançant corbes ROC de la StO₂ com a predictor de valors baixos de SvcO₂.

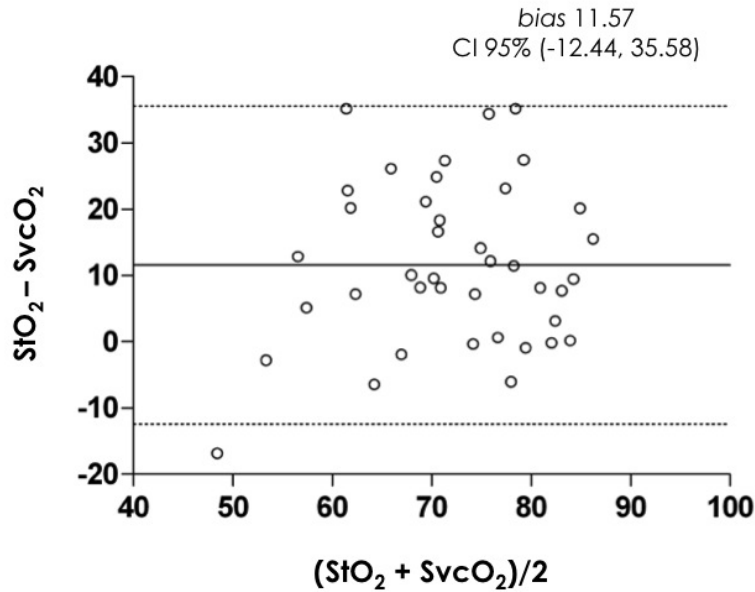


Figura 3D. Concordança entre els valors de SvcO₂ i la StO₂. Es representa l'anàlisi de concordança de Bland i Altman entre SvcO₂ i StO₂ a pacients amb sèpsia greu/xoc sèptic (n = 40). La línia contínua mostra la diferència mitjana, o *bias* (11.57), i les línies discontinues indiquen els límits de concordança (-12.44 to 35.58).

4.4.- DISCUSSIÓ

El resultat principal d'aquest segon treball, és la demostració de que valors baixos de StO₂ s'associen a valors baixos de SvcO₂ en pacients sèptics greus amb la PAM ja normalitzada. Així mateix, en aquestes situacions, un punt de tall de StO₂ del 75% té una alta especificitat en la predicció de valors baixos de SvcO₂.

L'objectiu d'aquest estudi va ser el d'explorar la possible utilitat de la mesura de la StO₂ com a predictor de SvcO₂ baixa, amb la finalitat d'ajudar a aclarir si aquest paràmetre podria ser útil en el procés de reanimació del pacient sèptic greu. Donat que la presència d'hipotensió, en el context clínic estudiat, s'ha d'entendre com patològic, es va dissenyar l'estudi amb la intenció d'aproximar-lo a la pràctica clínica. Així, donat que la mesura de la SvcO₂ no es contempla mentre tenim la certesa de l'estat d'hipoperfusió derivat de la hipotensió arterial, el moment d'inclusió al nostre estudi va determinar-se un cop s'aconseguia el manteniment de la PAM per sobre de 65 mmHg, tal com es recomana a les guies clíniques de maneig de la sèpsia⁶. Els resultats obtinguts

demostren que els valors baixos de StO_2 s'associen, de forma molt específica, amb valors baixos de $SvcO_2$. Tanmateix, valors de $StO_2 \geq 75\%$ no permeten descartar l'existència de hipoperfusió global. Per tant, entendriem que l'ús de la StO_2 tindria certa utilitat en el moment inicial de reanimació, gràcies al seu caràcter ràpid i no-invasiu, mentre no es disposi de la medició de la $SvcO_2$, però mai com a substitut de la $SvcO_2$ en aquest procés de reanimació.

La relació entre la StO_2 i les saturacions venoses d'oxigen també s'ha explorat en pacients amb insuficiència cardíaca per Podbregar i col·laboradors ²⁰. En el seu cas, la variable escollida és la saturació venosa mixta d'oxigen (SvO_2), no la $SvcO_2$. Els resultats apunten també a l'existència de correlació entre StO_2 i SvO_2 en pacients amb insuficiència cardíaca, però aquesta sembla perdre's quan s'associen insuficiència cardíaca i sèpsia. Tanmateix, l'anàlisi detallada de les dades publicades al seu treball, permet veure que la majoria de pacients sèptics tenen valors de StO_2 per sobre de 75%, mentre que al nostre treball el rang de StO_2 és molt més ampli. La visió global de valors de StO_2 i SvO_2 , independentment de l'existència o no de sèpsia afegida, dona resultats similars als obtinguts en el nostre estudi. Això és, que la majoria de pacients amb $StO_2 < 75\%$ mostren valors de $SvO_2 < 70\%$, mentre que aquells amb valors de $StO_2 \geq 75\%$ tenen una major dispersió de valors de SvO_2 . Tot i que en el nostre estudi no s'han recollit valors globals de flux, com l'índex cardíac (IC), el fet que els pacients de l'estudi de Podbregar amb sèpsia afegida es presentin majoritàriament amb valors d'IC elevats ens permet hipotetitzar que en les etapes inicials de la sèpsia greu, la StO_2 pot venir determinada pel valor del flux global, més que no pas per la idoneïtat d'aquest flux. Així, situacions de flux global baix aniran acompanyades de $SvcO_2$ baixa, i la StO_2 serà baixa; en canvi, en situacions de flux global elevat, aquest pot ser suficient o inadequat, i tot i que la StO_2 no s'alterarà, podrem trobar valors de $SvcO_2$ tant normals com baixos. Aquesta hipòtesi es desenvolupa en el següent treball.

Limitacions

A més de la ja esmentada limitació derivada de la no mesura de paràmetres de flux o de transport global d'oxigen, la principal limitació del present treball és que es va recollir una sola mesura simultània de StO_2 i $SvcO_2$. Si aquestes dues variables tenen una

evolució temporal paral·lela, i si tenen una resposta a les intervencions en la mateixa direcció queda per determinar.

4.5.- CONCLUSIONS

En pacients en xoc sèptic i PAM normalitzada, els valors absoluts de StO_2 es correlacionen significativament amb els valors de $SvcO_2$. Valors de $StO_2 < 75\%$ prediuen amb alta especificitat valors baixos de $SvcO_2$. Tanmateix, la StO_2 és poc sensible a l'hora de descartar $SvcO_2$ baixes i, per tant, aquesta variable només seria útil a la fase molt precoç de la reanimació, quan encara no es disposa de la monitorització de la $SvcO_2$.

5.- CAPÍTOL III

AVALUACIÓ DE LA StO₂ ENFRONT PARÀMETRES GLOBALS DE TRANSPORT GLOBAL D'OXIGEN (DO₂)

Aquest treball es desenvolupa en la publicació #3 de l'annex 1.

Mesquida J, Gruartmoner G, Martinez ML, Masip J, Sabatier C, Espinal C, Artigas A, Baigorri F. Thenar oxygen saturation (StO₂) and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock* 2011 ; 35:456-459.

5.1.- OBJECTIU

Determinar la utilitat de la StO₂ en la predicció de valors baixos de DO₂ en pacients sèptics greus en les primeres hores de la reanimació, un cop s'han restaurat els valors de pressió arterial.

5.2.- METODOLOGIA

Estudi observacional prospectiu, dut a terme a l'Àrea de Crítics de l'Hospital de Sabadell. Es van incloure pacients en la fase precoç del xoc sèptic (< 24 hores), d'acord amb la *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*⁴, i que fossin portadors de monitorització hemodinàmica mitjançant catèter de l'artèria pulmonar (CAP) per tal d'optimitzar el seu maneig cardiovascular. La inclusió es va fer ja iniciada la reanimació, un cop la PAM es mantenia per sobre de valors de 65 mmHg de forma sostinguda.

La StO₂ es va mesurar de forma contínua a l'eminència tenar mitjançant el sistema InSpectra™ Tissue Spectrometer Model 650 (Hutchinson Technologies Inc., Hutchinson, MN, USA), amb un sensor òptic de 15 mm. El sensor òptic es va col·locar sobre pell intacta, mai adjacent a una cànula arterial. Es va realitzar un TOV d'acord amb el procediment descrit en treballs anteriors¹⁸, utilitzant un llinar d'isquèmia de StO₂ del 40%. Com s'ha apuntat prèviament, el sistema InSpectra™ Tissue Spectrometer també deriven la concentració relativa d'hemoglobina en l'àrea sensada,

que es representa com l'índex d'hemoglobina tissular (THI). Utilitzant el valor de la pendent DeOx i els valors de THI durant el TOV, es va derivar l'estimació de consum local d'oxigen ($nirVO_2$), segons la fórmula proposada per Skarda i col·laboradors¹⁹.

$$nirVO_2 = (DeOx \text{ slope})^{-1} / [(THI_{start} + THI_{end})/2]$$

Tal com es detalla a la publicació #3, es van recollir dades demogràfiques, diagnòstic, escales de gravetat i, de forma simultània a la realització del TOV, es van recollir les dades oximètriques i hemodinàmiques obtingudes del CAP.

Totes les variables derivades de la StO_2 es van extreure de l'anàlisi del registre continu obtingut mitjançant l'InSpectra Research Software v4.01 (Hutchinson Tech, MN).

Anàlisi estadística

Es va dur a terme una anàlisi descriptiva dels pacients. Les variables contínues es presenten com a mitjana \pm desviació estàndard (SD). La correlació entre les variables estudiades es va dur a terme amb el test de correlació de Pearson. Per tal de comparar els pacients en funció del seu valor de iDO_2 , es van utilitzar el test de Mann-Whitney per les variables contínues i el test de Fisher per les variables categòriques. El valor predictiu de la StO_2 per detectar valors baixos de iDO_2 ($< 450 \text{ mL}/\text{min}\cdot\text{m}^2$) i de SvO_2 ($< 75\%$) es va calcular mitjançant corbes de ROC. L'anàlisi de dades es va fer amb el paquet estadístic SPSS 16.0 (Chicago, IL, USA). La significació estadística es va establir per valors de $p < 0.05$.

5.3.- RESULTATS

Es van estudiar quinze pacients, les característiques generals dels quals es mostren a la Taula 4. Tots els pacients tenien valors de PAM per sobre de 65 mmHg en el moment de l'estudi. El rang de valors de iDO_2 en la població estudiada va ser de 215 a 674 $\text{mL}/\text{min}\cdot\text{m}^2$. Quan es van analitzar els pacients d'acord a valors de iDO_2 majors o menors de $450 \text{ mL}/\text{min}\cdot\text{m}^2$, es van trobar valors significativament inferiors d'IC, SvO_2 i StO_2 al grup de pacients amb $iDO_2 < 450 \text{ mL}/\text{min}\cdot\text{m}^2$. No hi va haver diferències en els valors de PAM, lactat o índex de gravetat mesurat amb l'escala SAPS III (Taula 4). La variable StO_2 es va correlacionar de forma significativa amb diverses variables de transport d'oxigen global, com el iDO_2 ($r = 0.78$, $p = 0.001$), la SvO_2 ($r = 0.77$, $p = 0.001$), el contingut arterial d' O_2 (CaO_2 ; $r = 0.65$, $p = 0.01$), el contingut venós d' O_2

(CvO_2 ; $r = 0.8$, $p = 0.001$) i l'extracció d' O_2 (O_2ER ; $r = -0.76$, $p = 0.002$) (Taula 5). La correlació entre StO_2 i iDO_2 es representa a la Figura 4.

L'anàlisi mitjançant corbes ROC del valor de la StO_2 per predir nivells de iDO_2 inferiors a $450 \text{ mL}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ va mostrar una AUC de 0.98 (CI 95% 0.93 - 1, $p = 0.002$). Un punt de tall de StO_2 del 75% va predir valors baixos de iDO_2 amb una sensibilitat (S) de 0.9 i una especificitat (E) de 0.9. Aquest mateix punt de tall va predir valors de $SvO_2 < 65\%$ amb una S del 0.7 i E de 1 (AUC 0.92; CI 95% 0.77 - 1, $p = 0.01$) (Figura 5).

Taula 4.- Variables hemodinàmiques i oximètriques de la població estudiada. Es comparen els valors entre aquells pacients que mostraven valors de iDO_2 per sobre o per sota de $450 \text{ mL}/\text{m}^2/\text{min}$.

Variable	Tots (n=15)	$iDO_2 \geq 450$ (n=8)	$iDO_2 < 450$ (n=7)	<i>p</i>
FC (batecs/min)	105 ± 22	102 ± 21	108 ± 24	0.4
PAM (mmHg)	77 ± 12	75 ± 15	79 ± 6	0.3
Hb (mg/dL)	10.4 ± 2.2	10.8 ± 2.7	9.9 ± 1.6	0.4
SaO ₂ (%)	94 ± 4	95 ± 3	94 ± 4	0.7
Lactat (mmol/L)	4.6 ± 2.7	4.1 ± 2.5	5.2 ± 2.9	0.4
P(v-a)CO ₂ (torr)	-6.5 ± 1.7	-5.2 ± 0.8	-7.8 ± 1.2	0.05
CI (L/m ² /min)	3.4 ± 0.9	4.0 ± 0.9	2.7 ± 0.4	0.005
iSVR (dyne·sec/cm ⁵)	1634 ± 519	1350 ± 307	1959 ± 536	0.02
SvO ₂ (%)	61 ± 10	68 ± 7	55 ± 8	0.007
iDO ₂ (mL/m ² /min)	455 ± 131	554 ± 82	342 ± 63	0.001
iVO ₂ (mL/m ² /min)	145 ± 23	153 ± 29	137 ± 13	0.08
O ₂ ER	0.34 ± 0.13	0.26 ± 0.13	0.42 ± 0.10	0.03
StO ₂ (%)	77 ± 10	83 ± 9	68 ± 5	0.002
DeOx (%/min)	-12.7 ± 4.1	-12.0 ± 2.6	-15.0 ± 5.9	0.3
ReOx (%/min)	172 ± 109	147 ± 82	112 ± 89	1
THI (U)	10.8 ± 2.7	12.1 ± 2.4	9.1 ± 2.2	0.03
nirVO ₂ (U)	53 ± 23	59 ± 24	40 ± 20	0.2

FC, freqüència cardíaca; PAM, pressió arterial mitjana; Hb, hemoglobina; SaO₂, saturació arterial d'oxigen; P(v-a)CO₂, diferència arterio-venosa central de diòxid de carboni; CI, índex cardíac; SvO₂, saturació venosa mixta d'oxigen; iDO₂, transport global d'oxigen indexat; iVO₂, consum global d'oxigen indexat; O₂ER, quocient d'extracció d'oxigen; StO₂, saturació tenar d'oxigen; DeOx, pendent de desoxigenació; ReOx, pendent de reoxigenació; THI, índex tissular d'hemoglobina; nirVO₂, consum local d'oxigen derivat del NIRS. Les variables es presenten com a mitjana ± SD. El valor de *p* correspon a la comparació dels grups $iDO_2 \geq 450$ i $iDO_2 < 450 \text{ mL}/\text{m}^2/\text{min}$.

De les variables derivades del TOV, la DeOx es va correlacionar significativament amb la SvO₂ ($r = 0.65$, $p = 0.03$), però no es van trobar correlacions amb altres variables globals de flux i/o transport d'O₂ (iDO₂, VO₂, O₂ER, IC). A més, la DeOx es va correlacionar negativament amb el valor indexat de les resistències vasculars perifèriques (iRVS) ($r = -0.7$, $p = 0.01$). La pendent de reoxigenació de la StO₂ (ReOx) es va correlacionar significativament amb els valors de PAM ($r = 0.7$, $p = 0.02$), però no amb les iRVS.

Taula 5.- Correlació entre la StO₂ i els diferents paràmetres invasius referents al transport d'oxigen.

	Hb	SaO₂	SvO₂	CaO₂	CvO₂	iDO₂	O₂ER	CI
Correlació de Pearson (r)	0.5	0.1	0.77	0.65	0.8	0.78	-0.76	0.5
p	0.05	0.6	0.001	0.01	0.001	0.001	0.002	0.09

Hb, hemoglobina; *SaO₂*, saturació arterial d'oxigen; *SvO₂*, saturació venosa mixta d'oxigen; *CaO₂*, contingut arterial d'oxigen; *CvO₂*, contingut venós d'oxigen; *iDO₂*, transport global d'oxigen indexat; *O₂ER*, quocient d'extracció d'oxigen; *CI*, índex cardíac.

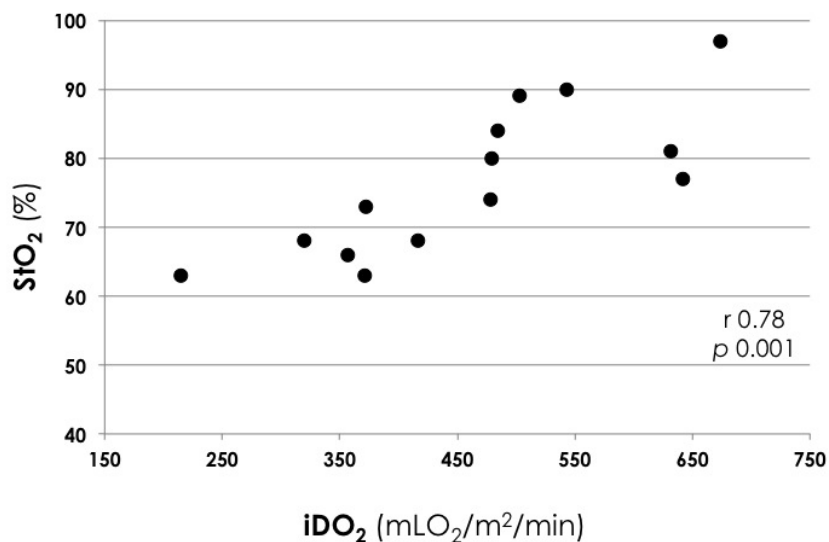
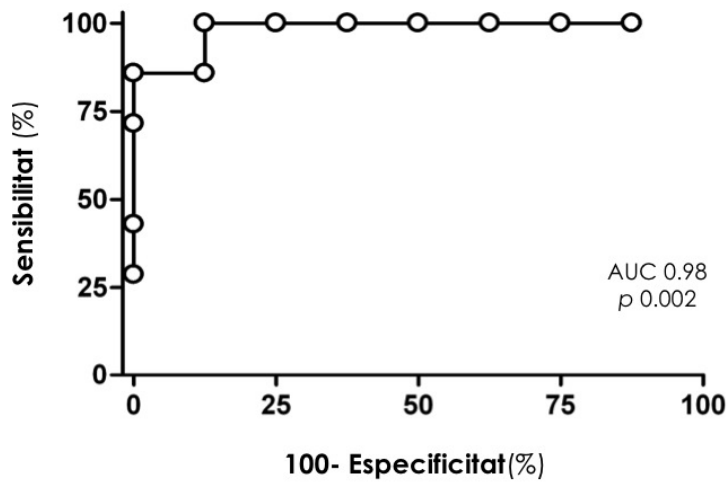


Figura 4. Correlació entre valors de StO₂ i de iDO₂.

A



B

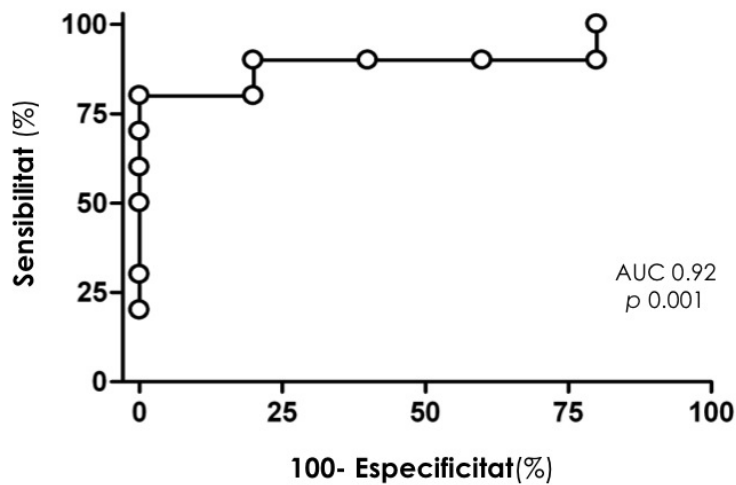


Figura 5. StO₂ en la predicció de valors alterats de iDO₂ (A) i SvO₂ (B). Es mostren les corbes ROC de la StO₂ en la detecció de valors de iDO₂ < 450 mL O₂/m²/min (A), i de SvO₂ < 65% (B). Un punt de tall de StO₂ de 75% va ser predictor de iDO₂ baix amb una sensibilitat de 0.9 i especificitat de 0.9. El mateix punt de StO₂ de 75% va ser predictor de SvO₂ baixa amb una S de 0.7 i E de 1.

5.4.- DISCUSSIÓ

El resultat principal d'aquest treball és la demostració de que, en pacients en la fase precoç del xoc sèptic amb la PAM ja normalitzada, la StO₂ es correlaciona amb el iDO₂.

En aquesta població, la StO_2 és un predictor altament específic i sensible de valors baixos de iDO_2 . De totes maneres, valors normals de StO_2 no descarten valors moderadament baixos o inadequats de iDO_2 , indicats per valors baixos de SvO_2 .

Diferents autors han explorat la utilitat de la StO_2 en la fase aguda de la insuficiència cardiocirculatòria, posant sobre la taula la qüestió de si la StO_2 pot ser d'ajuda en la detecció d'estats d'hipoperfusió i/o en la guia del procés de reanimació hemodinàmica. Tal com hem apuntat prèviament, Podbregar i col·laboradors van trobar una bona correlació entre StO_2 i SvO_2 en pacients amb insuficiència cardíaca, però aquesta correlació semblava perdre's quan els pacients amb insuficiència cardíaca tenien una infecció afegida²⁰. Tanmateix, els nostres resultats del treball exposat en el capítol anterior, semblaven confirmar la correlació entre StO_2 i $SvcO_2$ en pacients sèptics greus. Les troballes d'aquests estudis, aparentment contradictòries, podrien explicar-se per diferències profundes en el grau de compromís del transport d'oxigen. Una anàlisi més detallada de les dades de Podbregar ens mostrava que els pacients amb insuficiència cardíaca aïllada tenien uns valors d'índex cardíac (IC) molt per sota dels que tenien els pacients amb sèpsia afegida. Aquesta observació, en combinació amb els nostres resultats previs, ens suggerien que la StO_2 podia dependre més del valor absolut de transport global d'oxigen que no pas de la seva idoneïtat per satisfer els requeriments metabòlics, idoneïtat que ve reflectida per l'equilibri aport-consum, i que mesurem amb variables com les saturacions venoses d'oxigen. Així, la nostra hipòtesi de treball va ser que la StO_2 es correlacionaria amb la variable iDO_2 de forma més robusta que amb les saturacions venoses d'oxigen, hipòtesi que sembla confirmar-se amb els resultats obtinguts. Tanmateix, tot i aquesta bona correlació, la StO_2 va ser incapaç de detectar valors moderadament baixos de iDO_2 (450-600 mL/min·m²). Aquests resultats anirien en consonància amb els publicats pel grup de Soller i col·laboradors, que evidenciaven que el valor absolut de StO_2 no detectava reduccions significatives en el volum sanguini (cabal cardíac) en un model de pressió negativa a l'hemicòs inferior a voluntaris sans²¹.

Així mateix, els nostres resultats tornen a corroborar la bona correlació existent entre StO_2 i SvO_2 en pacients amb xoc sèptic. Però de nou, tal com ja havíem apuntat en el capítol anterior, la variable StO_2 no es mostra prou sensible per descartar l'existència d'hipoperfusió. Tot i que les nostres dades ens indiquen que valors baixos de StO_2 s'associen molt específicament a xifres baixes de SvO_2 i, per tant, a pacients realment greus, la StO_2 té mancances importants pel que fa a la seva sensibilitat, i molts d'aquests

pacients realment greus no serien detectats inicialment per aquesta variable. Així, l'eficàcia de la StO₂ en la detecció i la guia del procés de reanimació semblaria limitada.

Variables derivades del TOV

A més del valor absolut de StO₂, la resposta d'aquesta a un estímul isquèmic transitori (el test d'oclusió vascular o TOV) s'ha proposat com a mesura addicional per valorar diferents aspectes de la perfusió perifèrica¹⁸. Tot i haver-se apuntat cert valor pronòstic d'alguna d'aquestes variables en la sèpsia²², no s'ha explorat la seva utilitat en la detecció de la hipoperfusió. En el nostre estudi, quan es van analitzar les variables derivades del TOV, es va evidenciar la correlació entre la pendent de desoxigenació de la StO₂ (DeOx) i la SvO₂. Aquesta correlació té un gran sentit fisiològic ja que, tal com s'ha exposat anteriorment, la DeOx ens informa de l'estat metabòlic, l'equilibri aport-consum d'oxigen, a nivell perifèric de forma anàloga a com ho fan les saturacions venoses d'oxigen a nivell central, reflectint l'estat d'aquest equilibri a nivell global. També es va trobar una correlació significativa entre la DeOx i les resistències vasculars perifèriques, quantificades amb la variable iRVS. En la nostra població, la DeOx va ser més acusada a mesura que l'estat de vasoconstricció perifèrica augmentava, i els valors de THI també resultaven ser més baixos. Així, podríem especular que les situacions de flux baix deriven en una major vasoconstricció perifèrica, i això es veu reflectit per una reducció en el contingut d'Hb en l'àrea sensada pel NIRS i un increment en la pendent de DeOx, independentment de l'estat de consum local d'O₂. A favor d'aquest raonament podríem mencionar el treball de Simon i col·laboradors, que van estudiar la situació inversa²³. En el seu treball, els investigadors van provocar la vasodilatació local a l'àrea sensada pel NIRS mitjançant l'aplicació de nitroglicerina tòpica. La resposta observada va ser una suavització en la DeOx, suggerint que la vasodilatació local hauria provocat un increment en la quantitat d'Hb a l'àrea estudiada i, assumint que l'estat metabòlic no hauria sofert variacions, el menor grau d'extracció d'O₂ es veia reflectit en aquesta disminució de la DeOx.

Finalment, la pendent de reoxigenació de StO₂ (ReOx) en resposta a l'estímul isquèmic es va correlacionar amb la PAM, però no amb la dosi de fàrmacs vasoconstrictors ni amb les resistències vasculars perifèriques (iRVS). Aquesta correlació entre ReOx i PAM podria ser deguda tant a una reactivitat vascular més preservada com a una major pressió de perfusió. Tanmateix, aquesta observació requereix més estudis per tal d'entendre millor el significat fisiològic de la ReOx.

Així, amb les dades que hem exposat fins el moment, no podríem donar-li a les variables derivades del TOV un valor superior al valor absolut de StO_2 en la detecció de la idoneïtat de la perfusió dels teixits.

Limitacions

La principal limitació de l'estudi la trobem en el fet que es van reclutar els pacients en diferents moments del procés de ressuscitació. Tanmateix, el fet de que els nostres pacients presentessin majoritàriament valors baixos de DO_2 i de SvO_2 , així com valors alts de lactat, apunten encara a l'existència d'hipoperfusió.

5.5.- CONCLUSIONS

En pacients en xoc sèptic i PAM normalitzada, la StO_2 es correlaciona significativament amb el transport global d'oxigen. Valors de StO_2 baixos (<75%) es corresponen, de forma altament específica, amb valors extremadament baixos de iDO_2 , però valors normals de StO_2 no poden descartar l'existència de valors inadequats de iDO_2 , amb presència d'hipoperfusió.

En conclusió, el valor absolut de StO_2 és poc sensible a l'hora de descartar hipoperfusió tissular i, per tant, no és una variable útil per a guiar la reanimació del xoc. Tanmateix, la especificitat amb que la seva alteració es correlaciona amb la insuficient oxigenació dels teixits, juntament amb el seu caràcter ràpid i no-invasiu, podria fer de la tecnologia NIRS un sistema d'ajuda en la detecció d'estats de hipoperfusió en situacions en les que no disposem encara de variables més invasives i/o de laboratori per a la detecció d'aquesta hipoperfusió tissular.

6.- CAPÍTOL IV

VALOR PRONÒSTIC DE LA StO₂ AL PACIENT SÈPTIC GREU

Aquest treball es desenvolupa en la publicació #4 de l'annex 1.

Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, Pinsky MR, Artigas A. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med* 2012; 38:592-597.

6.1.- OBJECTIU

Estudi dirigit a avaluar el valor pronòstic, en quant a evolució de fracassos orgànics, dels paràmetres derivats de la StO₂ en el procés de reanimació hemodinàmica dels pacients en xoc sèptic.

6.2.- METODOLOGIA

Estudi observacional prospectiu, dut a terme a l'Àrea de Crítics de l' Hospital de Sabadell. Es van incloure pacients adults ingressats a la UCI dintre de les primeres 24 hores de desenvolupament del xoc sèptic, d'acord amb *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference* ⁴. La reanimació del xoc sèptic es va fer d'acord amb les guies de la *Surviving Sepsis Campaign* ⁶, i els pacients van ser estudiats un cop assolits nivells de PAM \geq 65 mmHg durant més de 20 min. Es van recollir dades demogràfiques, l'escala de gravetat fisiològica *Simplified Acute Physiological Score* (SAPS III), així com variables hemodinàmiques, analítiques i gasomètriques rutinàries. Simultàniament a les mesures hemodinàmiques i gasomètriques, es van recollir els paràmetres derivats de la NIRS (basal i TOV). Un cop inclosos a l'estudi, els pacients van ser seguits fins el moment de l'alta hospitalària, avaluant-ne l'evolució dels fracassos orgànics mitjançant el *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) durant les primeres 48 hores d'ingrés, les estades a UCI i hospitalària, i la mortalitat a la UCI.

La StO₂ es va mesurar de forma contínua a l'eminència tenar mitjançant el sistema InSpectra™ Tissue Spectrometer Model 650 (Hutchinson Technologies Inc., Hutchinson, MN, USA), amb un sensor òptic de 15 mm. El sensor òptic es va col·locar sobre pell intacta, mai adjacent a una cànula arterial. Es va realitzar un TOV d'acord amb el procediment descrit en treballs anteriors ¹⁸, utilitzant un llinar d'isquèmia de StO₂ del 40%. Com s'ha apuntat prèviament, el sistema InSpectra™ Tissue Spectrometer també deriven la concentració relativa d'hemoglobina en l'àrea sensada, que es representa com l'índex d'hemoglobina tissular (THI). Utilitzant el valor de la pendent DeOx i els valors de THI durant el TOV, es va derivar l'estimació de consum local d'oxigen (nirVO₂), segons la fórmula proposada per Skarda i col·laboradors ¹⁹:

$$\text{nirVO}_2 = (\text{DeOx slope})^{-1} / [(\text{THI}_{\text{start}} + \text{THI}_{\text{end}}) / 2]$$

Totes les variables derivades de la StO₂ es van extreure de l'anàlisi del registre continu obtingut mitjançant l'InSpectra Research Software v4.01 (Hutchinson Tech, MN).

Anàlisi estadística

Es va dur a terme una anàlisi descriptiva. La distribució de les variables es va explorar mitjançant els tests de Kolmogorov-Smirnov i de Shapiro-Wilks. Les variables discretes es van expressar com número total i percentatge (%), i les variables contínues com a mitjana ± desviació estàndard (SD). Les correlacions entre les variables estudiades es van determinar amb el test de Pearson. Aquells pacients amb una milloria en el seu SOFA a dia 2 major o igual al 15% respecte a l'inicial es van considerar *SOFA-improvers*. Aquells pacients que no milloraren el seu SOFA en aquest 15% o que van morir en les primeres 24 hores d'ingrés es van considerar *SOFA-nonimprovers*. Es van utilitzar els tests de la t d'Student, el test de Mann-Whitney i el test de Fisher per tal de comparar aquests dos grups de pacients. Per tal d'avaluar l'associació de les variables estudiades amb l'evolució SOFA es va dur a terme una anàlisi de regressió logística binària. L'anàlisi de dades es va fer amb el software SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA).

6.3.- RESULTATS

Es van estudiar un total de 33 pacients en xoc sèptic, tots ells amb necessitat de fàrmacs vasopressors per tal de mantenir nivells de PAM \geq 65 mmHg en el moment de la

inclusió. Les característiques principals dels pacients estudiats es troben detallades a la Taula 6.

Els valors de StO_2 a la població estudiada van ser $76 \pm 10 \%$, i el TOV va donar valors de DeOx de $-12.2 \pm 4.2 \%/min$ i de ReOx de $3.02 \pm 1.70 \%/seg$. Es va trobar una correlació estadísticament significativa d'ambdues pendents amb els valors de PAM ($r = -0.4, p = 0.04$ per la DeO₂; i $r = 0.55, p < 0.01$ per la ReOx), tal com es representa a la Figura 6. La taxa de consum local estimada pel $nirVO_2$ va ser de $133 \pm 47 U$, i també es va correlacionar amb els valors de PAM ($r = 0.5, p < 0.01$). Cap d'aquestes tres variables derivades del TOV es va correlacionar amb la dosi de noradrenalina. Els valors de StO_2 i DeOx es van correlacionar de forma significativa amb la $SvcO_2$ ($r = 0.43, p = 0.01$ per StO_2 ; i $r = 0.4, p = 0.05$ per DeOx).

Evolució del fracàs orgànic

El SOFA inicial va ser de 11 ± 3 , i no es va correlacionar amb les variables derivades de la NIRS. A la Taula 6 es detallen les característiques dels pacients en funció d'haver presentat milloria o no del SOFA el segon dia d'ingrés. Aquells pacients en els que el SOFA va millorar el segon dia de seguiment, presentaven a la inclusió valors més elevats de pH i de pressió arterial (tant sistòlica com PAM), sense diferències en les dosis de vasopressors, ni en els valors de $SvcO_2$ o lactat. La mortalitat va ser més alta a aquells pacients que no van millorar el seu SOFA a les 24 hores, tot i que no va arribar a la significació estadística (37% vs. 12%, $p = 0.09$). En quant a les variables d'oxigenació tissular, aquells pacients que van millorar el seu SOFA mostraven valors de DeOx més negatius en el moment de la inclusió ($-13.8 \pm 4.3 \%/min$ vs. $-9.8 \pm 2.9 \%/min, p = 0.01$) (Figura 7). L'anàlisi de regressió logística va mostrar una associació significativa entre la DeOx i la no milloria del SOFA, amb una *odds ratio* de 1.48 (CI 95%, 1.00-2.2, $p = 0.05$). Aquesta associació no es va veure alterada amb la inclusió de la PAM ni del valor de pH inicials com a regressors a l'anàlisi.

Seguiment

La mortalitat de la població estudiada va ser del 24%. Cap dels paràmetres derivats de la NIRS no es va associar a mortalitat. Tanmateix, als supervivents, tant els valors de

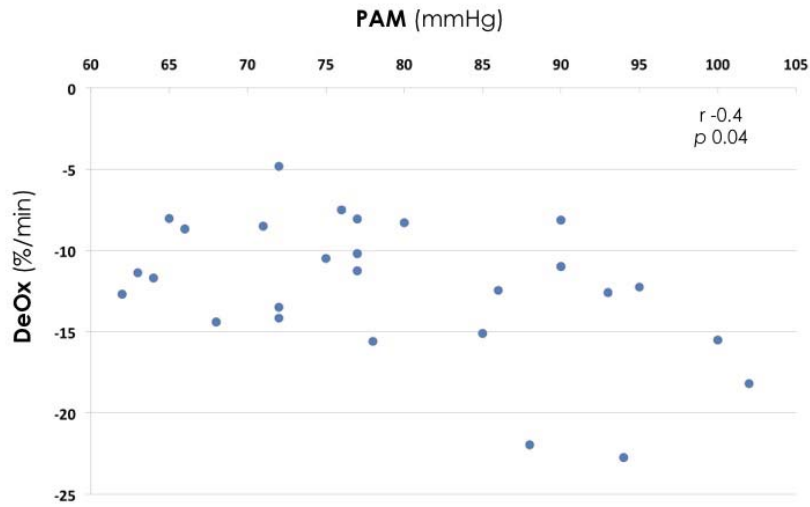
DeOx com de ReOx es van correlacionar amb l'estada a UCI ($r = 0.44$, $p = 0.05$ per DeOx; $r = -0.43$, $p = 0.05$ per ReOx. Figura 8) i l'estada hospitalària ($r = 0.45$, $p = 0.05$ per DeOx; $r = -0.44$, $p = 0.05$ per ReOx).

Taula 6.- Característiques demogràfiques, hemodinàmiques, metabòliques i d'oxigenació regional dels pacients estudiats.

	Tots (n=33)	milloria SOFA (n=17)	no milloria SOFA (n=16)	p
Edat (anys)	65 ± 14	64 ± 16	66 ± 13	1
Varó (n, %)	24 (73)	13 (76)	11 (69)	0.7
Etiologia (n, %)				
·respiratòria	12 (36)	8	4	
·abdominal	11 (33)	3	8	
·urinària	2 (6)	1	1	
·altres	8 (24)	5	3	
SAPS III	67 ± 13	62 ± 12	71 ± 12	0.05
SOFA (dia 1)	11 ± 3	11 ± 3	12 ± 3	0.5
Temperatura (°C)	36.9 ± 1.3	37.2 ± 0.7	36.6 ± 1.7	0.2
FC (min ⁻¹)	100 ± 19	103 ± 21	98 ± 16	0.8
PAS (mmHg)	116 ± 18	123 ± 19	108 ± 13	0.01
PAM (mmHg)	79 ± 12	83 ± 12	74 ± 10	0.04
PVC (mmHg)	12 ± 5	12 ± 5	12 ± 6	1
Ús NA (%)	100	100	100	1
Dosi NA (mcg/kg/min)	0.80 ± 0.67	0.8 ± 0.6	0.8 ± 0.8	0.8
Hb (g/dL)	10.9 ± 2.3	10.7 ± 2.5	11.1 ± 2.2	0.4
SpO₂ (%)	95 ± 3	95 ± 3	96 ± 3	0.7
Lactat (mg/dL)	35 ± 23	34.3 ± 20.9	34.8 ± 25.0	0.8
pH	7.35 ± 0.1	7.40 ± 0.09	7.31 ± 0.10	0.02
BD (mEq/L)	-5.2 ± 5.5	-2.6 ± 4.2	-8.1 ± 5.5	<0.01
ScvO₂ (%)	64 ± 10	62 ± 11	66 ± 9	0.7
StO₂ (%)	76 ± 10	78 ± 11	75 ± 8	0.5
DeOx (%/min)	-12.2 ± 4.2	-13.8 ± 4.3	-9.8 ± 2.9	0.01
ReOx (%/sec)	3.02 ± 1.70	3.4 ± 1.6	2.4 ± 1.7	0.2
THI	10.8 ± 2.7	10.7 ± 3.4	10.8 ± 1.7	0.7
nirVO₂ (U)	132 ± 47	143 ± 48	108 ± 37	0.1
Estada UCI (dies)	15 ± 10	14 ± 11	15 ± 8	0.8
Estada hospitalària (dies)	32 ± 21	30 ± 17	36 ± 25	0.9
Mortalitat (n, %)	8 (24)	2 (12)	6 (37)	0.09

SAPS III, simplified acute physiological score; *SOFA*, sequential organ failure assessment score; *FC*, freqüència cardíaca; *PAS*, pressió arterial sistòlica; *PAM*, pressió arterial mitjana; *PVC*, pressió venosa central; *NA*, noradrenalina; *Hb*, hemoglobina; *SpO₂*, saturació arterial d'oxigen; *BD*, dèficit de bases; *ScvO₂*, saturació venosa central d'oxigen; *StO₂*, saturació tenar d'oxigen; *DeOx*, pendent de desoxigenació; *ReOx*, pendent de reoxigenació; *THI*, índex tissular d'hemoglobina; *nirVO₂*, consum local d'oxigen derivat del NIRS.

A



B

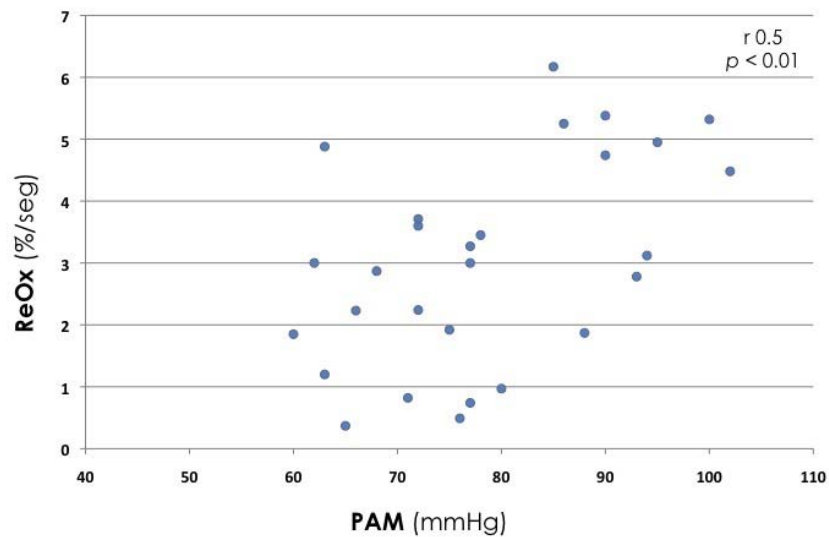


Figura 6. Correlació entre la pressió arterial mitjana (PAM) i les variables de StO_2 derivades del TOV. Es va observar una correlació significativa tant amb la DeOx (A) com amb la ReOx (B). Xifres més baixes de PAM es van associar tant a menor taxa metabòlica (valors menys pronunciats de DeOx) com a menor capacitat de resposta en la reoxigenació.

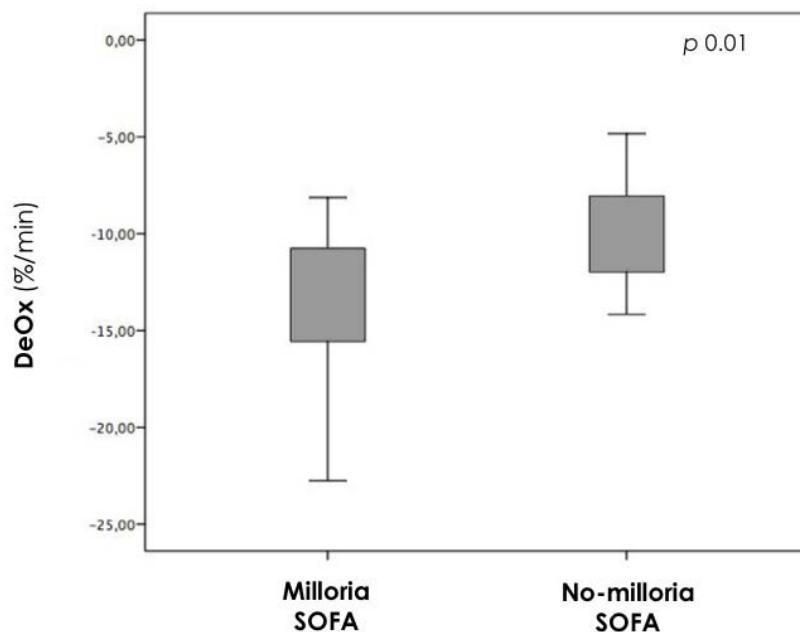


Figura 7. Valors de DeOx d'acord amb l'evolució del SOFA. La DeOx va ser menys pronunciada (menor extracció d'O₂ durant la isquèmia) en aquells pacients que van ser incapaços de millorar els seus fracassos orgànics en les primeres 24 hores d'ingrés a UCI.

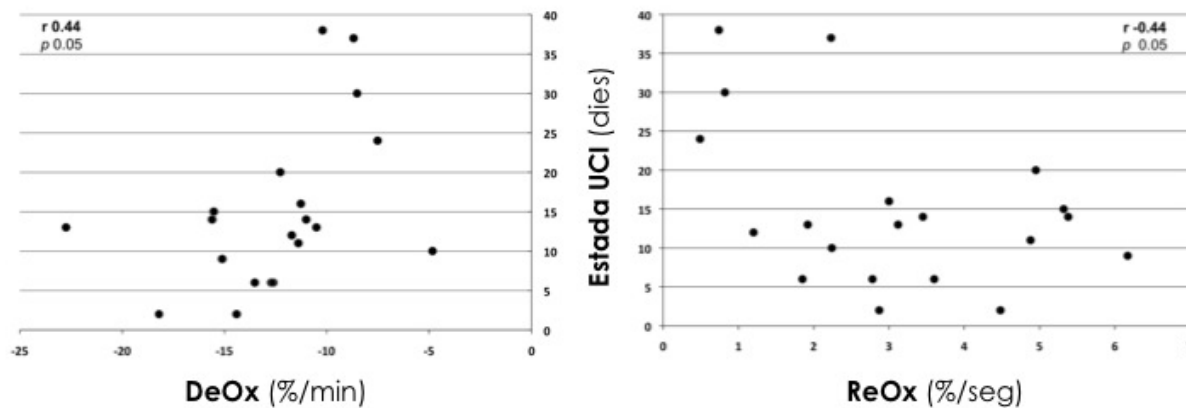


Figura 8. Associació entre les pendents derivades del TOV i l'estada a UCI. En els pacients supervivents, ambdues pendents, DeOx i ReOx, es van correlacionar significativament amb l'estada a UCI. Als pacients amb major estada es va observar una major alteració en l'extracció d'O₂ un cop la isquèmia era induïda (DeOx), així com una menor capacitat de recuperació en resposta a la isquèmia (ReOx).

6.4.- DISCUSSIÓ

El principal resultat d'aquest quart treball és que, en una població de pacients en xoc sèptic amb PAM normalitzada, l'alteració en els valors de DeOx en el moment de la inclusió es va associar a la no milloria o empitjorament dels fracassos orgànics després de 24 hores d'evolució a la UCI. Així mateix, tant les alteracions a la DeOx com a la ReOx a la inclusió es van associar a estades a UCI i hospitalàries més llargues. A més, tot i que l'estudi va confirmar l'associació existent entre les variables d'oxigenació tissular derivades del TOV i la pressió de perfusió del teixit, la DeOx manté el seu valor pronòstic independentment de la PAM.

Diversos estudis han explorat la utilitat de la StO₂ i dels seus paràmetres derivats del TOV en l'avaluació pronòstica dels pacients amb sèpsia ^{22,24,25}. Tot i que els valors absoluts de StO₂ han mostrat la seva vàlua als pacients traumàtics ²⁶, en els pacients sèptics no s'han donat tan bons resultats. De fet, tot i que els pacients amb sèpsia greu i xoc sèptic tendeixen a presentar valors més baixos de StO₂ que la població general o en formes més lleus de sèpsia ²², ens trobem que existeix una gran superposició de valors en totes aquestes poblacions, limitant, per tant, la utilitat d'aquest paràmetre. A més del valor absolut de StO₂, les variables derivades del TOV van ser proposades com a una forma d'avaluació dinàmica de la oxigenació regional. Tot i que, en alguns treballs, la pendent de reoxigenació en resposta a la isquèmia transitòria (ReOx) ha mostrat millors resultats que la DeOx o la StO₂ mateixa en quant a predicció de mortalitat de pacients amb sèpsia ^{22,25}, aquestes observacions no s'han confirmat en d'altres estudis ²⁴. Tot i que els tamanyos mostrals limitats podrien ser responsables d'aquesta disparitat en les troballes, les observacions prèvies del nostre grup suggerien que la pressió arterial podria ser un factor confusor a l'hora d'avaluar les respostes d'isquèmia i reperfusió de la StO₂. En aquest sentit, *Georger et al.* van demostrar que la manipulació de la PAM en pacients sèptics, mitjançant l'administració de dosis creixents de noradrenalina, resultava en increments significatius en la ReOx ²⁷. Aquesta troballa és consistent amb les observacions dels nostres treballs previs, on els valors de ReOx es correlacionaven amb la PAM. D'aquí podríem treure'n la hipòtesi de que la ReOx no és només un reflex de la integritat de la funció endotelial, tal com s'havia proposat ²², sinó també de la pressió de perfusió regional, que ve determinada principalment per la PAM. Des del punt de vista fisiològic, la reoxigenació del teixit en resposta a la isquèmia transitòria probablement no dependrà només del reclutament capil·lar secundari a la vasodilatació

local, sinó que també es trobarà influïda per la pressió de perfusió del llit tissular estudiat. Així doncs, la ReOx sembla trobar-se allà on es creuen la macrohemodinàmica (pressió de perfusió) i la microcirculació (funció endotelial), i determinar la contribució de cadascun d'aquests paràmetres a la ReOx resultant pot ser molt complicat. Tot i les limitacions que se'n deriven per la seva interpretació, l'evidència actual avala la ReOx en el seu valor pronòstic, ja sigui en termes d'estada hospitalària com de mortalitat. Queda per determinar si la manipulació de la ReOx mitjançant intervencions terapèutiques, com a paràmetre *objectiu* dins del procés de reanimació, pot tenir repercussió en el pronòstic dels pacients.

Pel que fa a la DeOx, tal i com ja hem descrit amb la ReOx, també s'ha trobat un cert grau de correlació amb la PAM. Tanmateix, en el present treball, la DeOx es trobava associada de forma independent amb l'evolució dels fracassos orgànics després de 24 hores d'ingrés a la UCI. Donat que la DeOx ens dóna una idea de la taxa de metabolisme local, sembla raonable pensar que aquells pacients amb major alteració del consum local d'oxigen desenvoluparan un major grau de fracàs orgànic. La limitació en el consum local d'oxigen pot venir determinada per dos mecanismes diferents, i alhora acumulatius: (a) per una dependència local de la oferta-demanda en situacions de flux baix o inadequat, i (b) per una menor utilització de l'oxigen derivada de la disfunció mitocondrial. Malauradament, les nostres observacions no permeten diferenciar entre aquestes dues causes. La realització de TOV seqüencials per tal d'avaluar els canvis en la DeOx en resposta a les intervencions terapèutiques probablement podrien ajudar a diferenciar un mecanisme de l'altre. Però, tanmateix, al nostre estudi no es van repetir els TOV després de intervencions terapèutiques, i aquesta hipòtesi hauria de ser confirmada de forma prospectiva.

Limitacions

La principal limitació de l'estudi és la seva manca de potència per avaluar l'associació de les variables NIRS amb la mortalitat. Tanmateix, la presència d'una robusta tendència a major mortalitat en aquells pacients que no van millorar dels seus fracassos orgànics a les 24 hores, ens suggereix que la DeOx pot tenir implicacions pronòstiques més enllà de la seva associació amb l'evolució del SOFA inicial. Una altra limitació la trobem en el fet que es va avaluar el valor pronòstic de la StO₂ en un moment determinat del procés de ressuscitació, quan la PAM estava normalitzada. Si les

variables derivades de la StO_2 poden ser útils en d'altres punts del procés, com de forma més inicial, independentment de la PAM, o més endavant, quan els objectius de $SvcO_2$ i lactat s'han aconseguit, s'escapa al disseny del nostre treball.

6.5.- CONCLUSIONS

En una població de pacients en xoc sèptic, l'alteració inicial de la DeOx, un cop normalitzada la PAM, es va associar a la no milloria en els fracassos orgànics després de 24 hores de tractament a la UCI. A més, l'alteració inicial de les variables DeOx i ReOx es va associar a una major estada tant a UCI com hospitalària.

Tot i la seva implicació pronòstica, les variables DeOx i ReOx es troben influïdes per variables de caràcter global, com la PAM, i per tant la seva interpretació s'hauria de fer tenint en compte aquestes variables.

7.- DISCUSSIÓ GENERAL

Més enllà d'aportar noves dades per tal d'estandarditzar l'ús de la tecnologia NIRS, proposant uns paràmetres que la facin una eina més homogènia, els resultats del present treball de tesi doctoral pretenen apropar aquesta tecnologia a l'àmbit del pacient crític amb sèpsia, explorant el significat fisiopatològic de les variables derivades de la StO_2 , i avaluant les seves possibles implicacions en la pràctica clínica. Així doncs, els diferents estudis que conformen aquest treball ens permeten tant extreure conclusions com generar noves hipòtesis en dos punts molt importants i diferenciats en el maneig hemodinàmic del pacient sèptic greu: primer, en el de l'aproximació inicial, prèvia monitorització invasiva, i segon, en el de la quantificació de la reanimació hemodinàmica més enllà de paràmetres globals d'oxigenació, un cop el procés de reanimació ja s'ha iniciat.

Respecte a l'aproximació inicial al pacient sèptic, els resultats dels treballs #2 i #3 suggereixen que la medició de la StO_2 de forma ràpida i no invasiva amb la tecnologia NIRS, podria ser d'utilitat en la detecció precoç de pacients que es presenten amb aparent estabilitat hemodinàmica, però en els que una monitorització més invasiva ens revelaria una situació de disòxia cel·lular. Sabem que aquests pacients que es troben en el que coneixem com xoc ocult, o xoc compensat, tenen també unes taxes de morbi-mortalitat elevades²⁸. Actualment, en pacients amb sèpsia sense hipotensió arterial, l'estàndard de qualitat és la mesura d'algun marcador que ens informi sobre l'estat global d'oxigenació tissular, ja sigui el lactat com la saturació venosa central ($SvcO_2$)^{2,8}. Tanmateix, les dues mesures requereixen de l'extracció d'una mostra de sang i la seva anàlisi al laboratori, amb els endarreriments que això pot ocasionar en la detecció precoç de la disòxia tissular i l'inici de la reanimació. A més, en el cas de la $SvcO_2$, aquesta mostra de sang s'ha d'obtenir d'una via venosa especial, amb extrem distal a vena cava superior o aurícula dreta. Així doncs, tot i que la StO_2 , d'acord amb les nostres dades, no podria substituir mai la mesura d'algun d'aquests marcadors, tindria especial utilitat en fases inicials de l'aproximació a pacients sèptics potencialment crítics, quan encara no disposem de variables analítiques i/o de cert grau de monitorització més invasiva, com seria un accés venós central. Això sembla especialment útil en àmbits com la medicina prehospitalària o les àrees d'urgències, ja sigui a la zona de triatge o

com a part de l'atenció inicial. Tanmateix, caldrien treballs prospectius analitzant l'impacte de la inclusió de la StO_2 en l'algoritme inicial de l'atenció al pacient amb sèpsia per determinar si el seu ús va lligat a una millora significativa en l'atenció a aquests pacients. Així mateix, de forma paral·lela, caldria comprovar si els resultats obtinguts en la nostra població de pacient sèptic són extrapolables a la detecció de disòxia tissular en d'altres poblacions de pacient potencialment crític, com pot ser el pacient politraumàtic, etc.

La segona qüestió que podem abordar amb els nostres treballs és el de la utilitat dels paràmetres obtinguts amb la tecnologia NIRS un cop iniciat el procés de reanimació hemodinàmica. Ja en la dècada dels 90, la utilitat dels marcadors de perfusió regional, com la tonometria gàstrica, van donar pes a la hipòtesi de que l'avaluació de territoris "no vitals" com l'àrea esplàncnica podia aportar un valor afegit extra a les variables d'oxigenació global que utilitzem actualment com a objectius en el procés de reanimació ⁸. Des de llavors, diferents treballs han vingut a reafirmar la idea de que, tot i normalitzar les variables globals d'oxigenació, poden persistir defectes locals de perfusió, i que l'existència d'aquests defectes també comporta pitjor pronòstic de la malaltia ⁹. En l'últim treball que conforma aquesta tesi doctoral, els resultats obtinguts confirmen el valor pronòstic dels paràmetres derivats de la StO_2 en resposta al TOV, independentment de l'estat macrohemodinàmic i d'oxigenació global. Així, tal com passava amb la tonometria gàstrica, els nostres resultats també avalen la utilitat de l'avaluació de l'estat regional de perfusió/oxigenació en el procés de reanimació del pacient sèptic greu en un territori no vital, com és la musculatura esquelètica perifèrica. Les característiques de la tecnologia, la seva facilitat d'ús, d'interpretació i la seva no-invasivitat, li confien un atractiu addicional per a la seva incorporació a la nostra pràctica. D'acord amb tot el que hem exposat, els passos següents lògics i necessaris per tal d'aprofundir en el coneixement de la mesura, i d'apropar-la a la pràctica clínica, serien: primer, el de testar quines són les intervencions terapèutiques idònies per modificar les variables derivades de la StO_2 en aquesta població de pacients; i segon, l'avaluació de l'impacte sobre el pronòstic derivat de la incorporació d'aquestes variables com a objectiu addicional en el procés de reanimació. En el context de coneixement actual, la nostra hipòtesi de treball seria la de perseguir increments del transport d'oxigen als teixits, habitualment amb la manipulació del cabal cardíac, amb l'objectiu de normalitzar primer valors absoluts de StO_2 i $SvcO_2$, i un cop normalitzats

aquests, perseguir la normalització de la DeOx. Tanmateix, tot i les nostres dades, el valor òptim de DeOx com a possible objectiu al procés de reanimació hauria de definir-se millor en més estudis prospectius.

Paral·lelament, la possibilitat d'utilitzar tant la DeOx com la ReOx per tal de definir valors individualitzats de PAM és un altre camp que resta per explorar. El valor òptim de PAM és un debat obert al procés de reanimació. Diversos autors han avaluat diferents valors de PAM com a objectiu en la reanimació i, tot i que no s'ha trobat benefici global en la consecució de valors de PAM superiors a 65 mmHg, observacions individualitzades de la microcirculació apunten a que el valor òptim de PAM és probablement diferent per a cada individu. Així, mentre alguns pacients no mostren milloria, o fins i tot un clar empitjorament, en la seva perfusió capil·lar en resposta a l'increment de la PAM de 65 mmHg a 75 o 85 mmHg, d'altres pacients presenten un clar augment en la seva densitat capil·lar derivat d'aquest increment en la pressió de perfusió^{29,30}. Tot i que els nostres treballs no s'han dirigit a analitzar aquesta qüestió, els resultats observats s'afegeixen a l'evidència de que els valors de PAM més enllà del que es recomana com a objectiu a les guies internacionals poden jugar un paper sobre la perfusió final de la microcirculació.

El fet que els valors de les variables derivades de la StO₂ es vegin influenciats tant per canvis en paràmetres de flux global, com en canvis en la pressió de perfusió, farà especialment complexa la recerca futura sobre com intervenir sobre aquestes variables i com incorporar-les al procés de ressuscitació. Així doncs, tot i que els resultats són esperançadors, encara estem lluny d'entendre plenament i de poder incorporar aquestes variables a la nostra pràctica clínica.

8.- CONCLUSIONS GENERALS

Caracterització de la mesura de StO₂ i del test d'isquèmia vascular

En el procés de mesura de la StO₂ i de les seves variables derivades d'un test d'oclusió vascular transitori, la combinació de la utilització de l'eminència tenar, amb un sensor de 15 mm i un test de provocació d'isquèmia fins a un valor llindar de StO₂ del 40% estan menys subjectes a variabilitat i donarien, per tant, resultats més consistents i comparables en els estudis clínics.

StO₂ enfront variables oximètriques i hemodinàmiques globals

El valor absolut de StO₂ és poc sensible a l'hora de descartar hipoperfusió tissular i, per tant, no és una variable idònia per guiar la reanimació del xoc. Tanmateix, la especificitat amb que la seva alteració es correlaciona amb la insuficient oxigenació dels teixits, juntament amb el seu caràcter ràpid i no-invasiu, podria fer de la tecnologia NIRS un sistema d'ajuda en la detecció precoç d'estats de hipoperfusió en situacions en les que no disposem encara de variables més invasives i/o de laboratori per a la detecció d'aquesta hipoperfusió tissular.

Implicacions pronòstiques de la StO₂ al xoc sèptic

En el pacient sèptic greu amb xifres de PAM ja normalitzades, les variables DeOx i ReOx tenen valor pronòstic, independentment de l'estat macrocirculatori i/o d'oxigenació global. La incorporació d'aquestes variables en el procés de reanimació, de forma complementària a les variables globals d'oxigenació, podria ser beneficiosa. L'avaluació de la resposta d'aquestes variables als diferents tipus d'intervencions hemodinàmiques, així com l'anàlisi del impacte sobre el pronòstic de la seva inclusió en els algoritmes de ressuscitació, són passes necessàries en el futur immediat per tal d'acostar aquesta tecnologia a la pràctica clínica.

9.- BIBLIOGRAFIA MÉS RELLEVANT

- 1.- Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33:575-590

- 2.- Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, Monge MI, Mateu L, Sabatier C, Clau-Terré F, Vicho R, Zapata L, Maynar J, Gil A; Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la SEMICYUC. Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the Cardiological Intensive Care and CPR Working Group of the Spanish Society of Intensive Care and Coronary Units. *Med Intensiva* 2014; 38(3):154-169

- 3.- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7):1303-1310

- 4.- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256

- 5.- Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35(5):1284-1289

- 6.- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen H, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30:536-55

- 7.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377
- 8.- Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, et al. Objectives of hemodynamic resuscitation. *Med Intensiva* 2011; 35(8):499-508
- 9.- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825-1831
- 10.- De Backer D, Ospina-Tascon G, Salgado D, et al. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010. 36:1813-1825
- 11.- Elbers P, Ince C. Mechanisms of critical illness – classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006; 10:221
- 12.- Simonson SG, Piantadosi CA. Near-Infrared Spectroscopy. Clinical applications. *Crit Care Clin* 1996; 12(4):1019-1029
- 13.- Mancini DM, Bolinger L, Li H, et al. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol* 1994; 77:2740-2747
- 14.- Bouschel R, Piantadosi CA. Near infra-red spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand* 2000; 168:615-622
- 15.- Taylor DE, Simonson SG. Use of near-infrared spectroscopy to monitor tissue oxygenation. *New Horiz* 1996; 4:420-425
- 16.- Myers DE, Anderson LD, Seifert RP, et al. Noninvasive method for measuring local hemoglobin oxygen saturation in tissue using wide gap second derivative near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt* 2005; 10:034017

- 17.- Crookes BA, Cohn SM, Bloch S, et al. Can near-infrared spectroscopy identify the severity of shock in trauma patients? *J Trauma* 2005; 58:806–816
- 18.- Gómez H, Torres A, Polanco P, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med* 2008; 34:1600-1607
- 19.- Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, et al. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock* 2007. 27:348-353
- 20.- Podbregar M, Mozina H. Skeletal muscle oxygen saturation does not estimate mixed venous oxygen saturation in patients with severe left heart failure and additional severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2007. 11:R6
- 21.- Soller BR, Ryan K, Rickards C, et al. Oxygen saturation determined from deep muscle, not thenar tissue, is an early indicator of central hypovolemia in humans. *Crit Care Med* 2008, 36(1):176-182
- 22.- Creteur J, Carollo T, Soldati G, et al. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007. 33:1549-1556
- 23.- Simon P, Mesquida J, Suffoletto B, Gomez H, Kellum J, Pinsky M. Effect of pharmacologic vasodilatation on skeletal muscle oxygen extraction. *Crit Care Med* 2009; 37 (Suppl 12): A88
- 24.- Pareznik R, Knezevic R, Voga G, et al. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med* 2006. 32:87-92
- 25.- Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairment in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007. 293:H1065-H1071
- 26.- Cohn SM, Nathens AB, Moore FA, et al. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. *J Trauma* 2007; 62(1):44-54

27.- Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010. 36:1882-89

28.- Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:1892-1899

29.- Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Palizas F, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Palizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow. *Crit Care* 2009; 13:R92

30.- Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1961-1966

10.- ANNEX 1. PUBLICACIONS DE LA TESI DOCTORAL

PUBLICACIÓ 1

Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, Pinsky MR. *Crit Care* 2009, **13(Suppl 5):S3**

Factor d'impacte de la revista: 5.035 segons *ISI Journal Citation Reports* 2013.

PUBLICACIÓ 2

Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. *Intensive Care Med* 2009; **35: 1106-1109.**

Factor d'impacte de la revista: 5.544 segons *ISI Journal Citation Reports* 2013.

PUBLICACIÓ 3

Thenar oxygen saturation (StO₂) and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. Mesquida J, Gruartmoner G, Martinez ML, Masip J, Sabatier C, Espinal C, Artigas A, Baigorri F. *Shock* 2011 ; **35:456-459.**

Factor d'impacte de la revista: 2.732 segons *ISI Journal Citation Reports* 2013.

PUBLICACIÓ 4

Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, Pinsky MR, Artigas A. *Intensive Care Med* 2012; **38:592-597.**

Factor d'impacte de la revista: 5.544 segons *ISI Journal Citation Reports* 2013.

Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, Pinsky MR. *Crit Care* 2009, 13(Suppl 5):S3

DOI: 10.1186/cc8001

Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1106-1109.

DOI: 10.1007/s00134-009-1410-y

Thenar oxygen saturation (StO₂) and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. Mesquida J, Gruartmoner G, Martinez ML, Masip J, Sabatier C, Espinal C, Artigas A, Baigorri F. *Shock* 2011 ; 35:456-459.

DOI: 10.1097/SHK.0b013e3182094ab9

Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, Pinsky MR, Artigas A. *Intensive Care Med* 2012; 38:592-597.

DOI: 10.1007/s00134-012-2491-6

11.- ANNEX 2. MATERIAL SUPLEMENTARI ELECTRÒNIC

Material Suplementari Electrònic (Figures e1-e3) en relació a la publicació #2 del treball de tesi doctoral (Thenar oxygen saturation measured by near infrared spectroscopy as a noninvasive predictor of low central venous oxygen saturation in septic patients. Mesquida J, Masip J, Gili G, Artigas A, Baigorri F. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1106-1109).

Figura e1. Pearson correlation between StO₂ and ScvO₂.

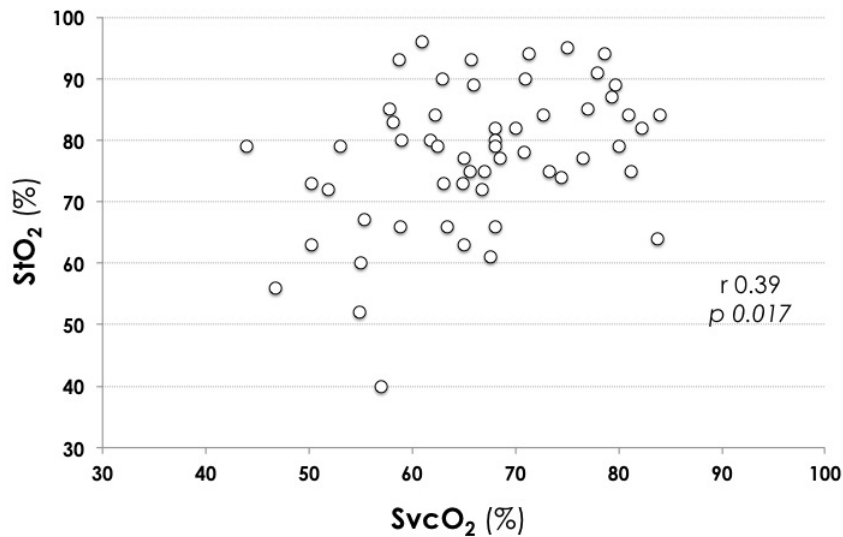


Figura e2. Receiver operating characteristics (ROC) curve analyzing StO₂ in septic patients in the prediction of low ScvO₂. The best cut-off value is 75%. Area under the curve: 0.724, $p = 0.019$.

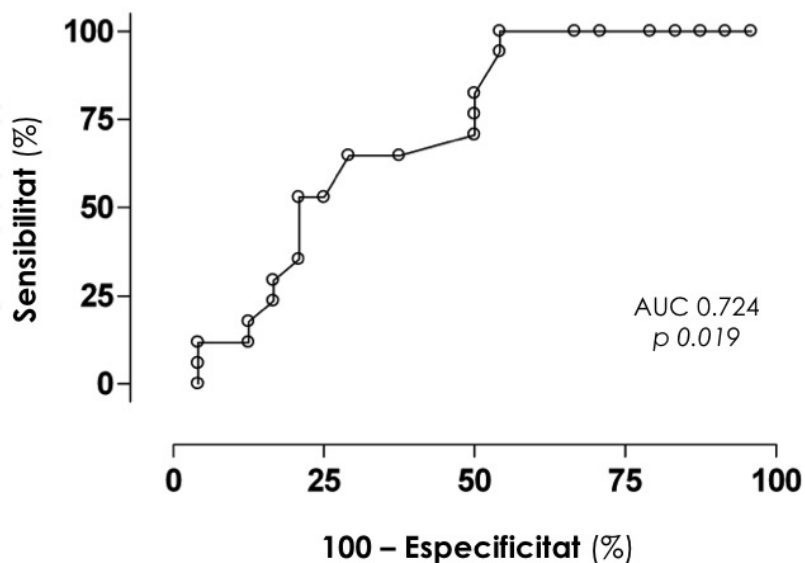
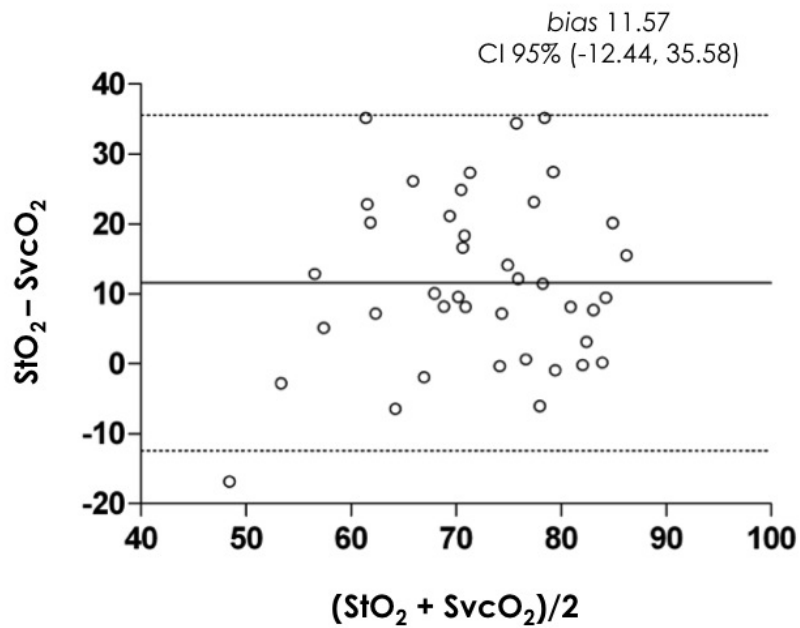


Figura e3. Agreement between ScvO₂ and thenar muscle StO₂ in severe sepsis or septic shock. Shown are Bland and Altman plots of agreement between ScvO₂ and thenar muscle StO₂ in patients with severe sepsis/septic shock (n = 40). The unbroken line indicates the mean difference (bias, 11.57), and broken lines indicate 95% limits of agreement (-12.44 to 35.58). StO₂, tissue oxygenation; ScvO₂, central venous oxygen saturation.



LLISTAT D'ABREVIACIONS

- CaO₂**. Contingut arterial d'oxigen.
- CvO₂**. Contingut venós d'oxigen.
- DeOx**. Pendent de desoxigenació de la StO₂ (%/min).
- desoxiHb**. Desoxihemoglobina.
- Hb**. Hemoglobina.
- IC**. Índex cardíac.
- iDO₂**. Transport global d'oxigen indexat (mL/min·m²).
- iRVS**. Resistències vasculars sistèmiques indexades.
- iVO₂**. Consum global d'oxigen indexat.
- F**. Avantbraç (*Flexor Digitorum Profundus*).
- NIRS**. Near-Infrared Spectroscopy.
- nirVO₂**. Consum local d'oxigen derivat del NIRS.
- oxiHb**. Oxihemoglobina.
- O₂ER**. Quocient d'extracció d'oxigen.
- PAM**. Pressió arterial mitjana.
- PAS**. Pressió arterial sistòlica.
- ReOx**. Pendent de reoxigenació de la StO₂ (%/seg).
- SAPS III**. *Simplified Acute Physiological Score*.
- SOFA**. *Sequential Organ Failure Assessment Score*.
- StO₂**. Saturació tenar d'oxigen (%).
- SvcO₂**. Saturació venosa central d'oxigen.
- SvO₂**. Saturació venosa mixta d'oxigen.
- TH**. Eminència tenar.
- THI**. Índex d'hemoglobina tissular.
- TOV**. Test d'oclusió vascular.