



**VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE  
OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA  
EN LA COMUNIDAD.**

**Laura Claverias Cabrera**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

LAURA CLAVERIAS CABRERA

**VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE  
OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA  
EN LA COMUNIDAD.**

TESIS DOCTORAL

Dirigida por Dr Alejandro Rodríguez Oviedo

Departamento de Biomedicina



UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI

2017

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado **“Valor pronóstico del índice de saturación tisular de oxígeno como expresión de la oxigenación tisular en pacientes con sepsis secundaria a neumonía adquirida en la comunidad”**, que presenta **Laura Claverias Cabrera**, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento Biomedicina de esta Universidad y que la doctoranda cumple con los requisitos para poder optar al título de Doctor.

Tarragona, 10 de Abril de 2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Alejandro Rodríguez Oviedo'.

Alejandro Rodríguez Oviedo MD,PhD

Director de la tesis doctoral

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera dedicar un especial agradecimiento al Dr. Alejandro Rodríguez, por su guía durante la realización de esta tesis, por su apoyo y su confianza, y por mostrarme que con esfuerzo y dedicación se puede conseguir todo.

Gracias a la Dra Judith Marín, compañera del equipo NIRS, por ayudarme siempre que lo he necesitado.

Gracias a la Dra Mónica Magret, por la ayuda, los consejos, los ánimos... por todo.

Gracias a la Dra María Bodí por ofrecerme los recursos necesarios para la realización de este trabajo, por su apoyo institucional y moral.

Gracias a todos los compañeros del *Hospital Universitari Joan XXIII* de Tarragona que de una forma u otra han participado en la realización de esta tesis.

Gracias al Dr Gaspar Masdeu por su ayuda y sus gestiones informáticas y a todos mis compañeros del *Hospital de Tortosa Verge de la Cinta* que me han facilitado la fase final de este proyecto con su apoyo y su comprensión.

Gracias a los pacientes y sus familiares que de forma voluntaria y anónima dieron su consentimiento para participar en este estudio.

Gracias a mi familia, mis padres, mi hermana Vanesa, Sofía y compañía. Gracias a Santi. Gracias por estar siempre a mi lado.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ABREVIATURAS

DeOx: desoxigenación

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

NIRS: espectroscopia cercana al infrarrojo (*Near-Infrared Spectroscopy*)

OPS: luz ortogonal polarizada (*Orthogonal Polarization Spectral*)

pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono

ReOx: reoxigenación

rSO<sub>2</sub>: índice de saturación tisular regional de oxígeno (*regional oxygen saturation index*)

SDF: iluminación lateral de campo oscuro (*Sidestream Dark Field*)

SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*

StO<sub>2</sub>: saturación tisular de oxígeno

SvcO<sub>2</sub>: saturación venosa central de oxígeno

SvO<sub>2</sub>: saturación venosa mixta del oxígeno

TAM: tensión arterial media

TOV: test de oclusión vascular

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

# ***ÍNDICE***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

Introducción .....	1
Justificación .....	17
Hipótesis .....	21
Objetivos.....	25
Resumen de metodología.....	29
Resultados	
Objetivo 1.....	33
Objetivo 2.....	43
Objetivo 3.....	53
Discusión	
Objetivo 1.....	67
Objetivo 2.....	71
Objetivo 3.....	77
Perspectivas de futuro.....	83
Conclusiones	
Objetivo 1 .....	87
Objetivo 2 .....	89
Objetivo 3 .....	91
Bibliografía.....	95

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

# ***INTRODUCCIÓN***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

### *Neumonía Adquirida en la Comunidad: definición y epidemiología*

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección alveolar que se desarrolla en pacientes que se encuentran en el ámbito comunitario, o que aparece en pacientes hospitalizados en las primeras 48 horas de ingreso. Actualmente y a pesar de los avances, la neumonía sigue siendo la tercera causa de muerte en el mundo, y la primera de etiología infecciosa según la Organización Mundial de la Salud en el 2015<sup>1</sup>.

Su incidencia varía mucho en función de las series y la región estudiada. Estudios epidemiológicos de todo el mundo informan sobre una incidencia anual entre 5-11 casos por cada 1000 habitantes<sup>2</sup>. Una base de datos nacional alemana mostró una incidencia de 2.75 casos por cada 1000 adultos en el 2005 y 2.96 casos en 2006<sup>3</sup>. En cuanto a los datos disponibles en el estado español, también existe mucha variedad en cuanto a incidencia. Esta varía desde 1.62 hasta 14 casos por cada 1000 habitantes/año, este último dato extraído de una serie que incluía únicamente pacientes mayores de 65 años<sup>4-6</sup>. Esta variabilidad entre estudios puede ser debida a diferencias de incidencia regionales y también a diferencias en cuanto a criterios de inclusión y protocolo de los diferentes trabajos. También se ha observado que existen diferentes incidencias en cuanto a grupos de edad y sexo. La incidencia es mayor en hombres en todas las series publicadas, y siempre es mayor también en ancianos<sup>6</sup>. Entre un 28 y un 61%<sup>4-6</sup> de los pacientes requieren hospitalización según la serie, y de estos entre un 5% y un 10% requieren cuidados intensivos<sup>4,5</sup>.

### *Pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad*

Existe una gran variabilidad en cuanto a la presentación y el pronóstico de esta enfermedad, desde formas leves que pueden recibir tratamiento ambulatorio, hasta presentaciones graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) con una elevada morbimortalidad.

Dada la gran variabilidad en cuanto a su presentación, es importante reconocer de forma precoz qué pacientes podrían presentar una mayor gravedad y desarrollo de complicaciones, para orientar el tipo de manejo inicial (ambulatorio u hospitalario), y el tratamiento antibiótico más adecuado (monoterapia o combinación).

Existen diversas escalas de gravedad específicas para los pacientes con NAC. Las más utilizadas son el *Pneumonia Severity Index (PSI)* y el CURB-65 (acrónimo en inglés para *Confusion, elevated Urea, Respiratory rate, Blood pressure* y edad >65 años). El PSI



## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Introducción

consta de veinte ítems con diferente puntuación que deben considerarse para su cálculo, lo que dificulta su uso. Según la puntuación PSI, los pacientes son categorizados según riesgo de mortalidad en 5 grupos (I-V) y según estos se decide con cierta seguridad el nivel de asistencia<sup>7</sup>.

De acuerdo con la puntuación CURB-65, los pacientes también se estratifican según el riesgo de mortalidad (0 puntos, 0.7%; 1 punto, 3.2%; 2 puntos, 3%; 3 puntos, 17%; 4 puntos, 41.5%, 5 puntos, 57%)<sup>7</sup> y en base a ello se decide el nivel de asistencia.

Aunque la escala CURB-65 es más simple en su realización, ambas escalas tienen el inconveniente de requerir una analítica para su cálculo por lo que su utilidad podría verse limitada en los pacientes que consultan de forma ambulatoria.

Ambas escalas suelen incluirse en guías de manejo de NAC<sup>8,9</sup> y a pesar de que las escalas estiman el riesgo de mortalidad en una población determinada, ambas escalas, pero sobre todo el PSI, penalizan la edad. Esto implica que pacientes jóvenes puedan ubicarse en los niveles de riesgo bajo, y que las escalas subestimen la gravedad del paciente particular. Por ello, su utilización debe realizarse con responsabilidad y conocimiento de sus limitaciones a la hora de tomar una decisión clínica, ya que condiciones específicas del paciente pueden afectar su capacidad predictiva, más allá de que las escalas no evalúan el cambio de riesgo que pueden presentar los pacientes con las horas ni el impacto relacionado con recibir tratamiento y cuidados adecuados<sup>10</sup>.

Se ha propuesto el uso de diversos biomarcadores para la detección precoz de pacientes graves, como la procalcitonina, la proteína C reactiva o algunas citoquinas<sup>11-17</sup>. Aunque algunos resultados son prometedores, al igual que las escalas de gravedad, requieren del análisis de una muestra sanguínea, y aunque esto es factible en el ambiente hospitalario, es una importante limitación en los pacientes que consultan de forma ambulatoria. Además de la limitación que implica la necesidad de obtener y analizar una muestra sanguínea, se ha propuesto que la presencia de signos “clínicos” (hipotensión, taquicardia, alteración del estado mental...) en los pacientes con sepsis que consultan a urgencias se asocia a un mejor cumplimiento de las guías de manejo de pacientes sépticos, mayor incidencia de ingreso en UCI y menor tiempo hasta inicio de antibioterapia, respecto a la presencia de signos “bioquímicos”<sup>18</sup>.

La mortalidad global de la NAC varía en función de la serie considerada. En España, diferentes estudios informan que la mortalidad en pacientes hospitalizados se encuentra entre el 2.8% y el 12.7%. Esta mortalidad es significativamente inferior a la observada en los pacientes que requieren ingreso en UCI con valores cercanos al 40%<sup>4-6</sup>.

Una de las principales causas de ingreso en UCI y de mortalidad en los pacientes con neumonía comunitaria es la presencia de sepsis grave y shock séptico.

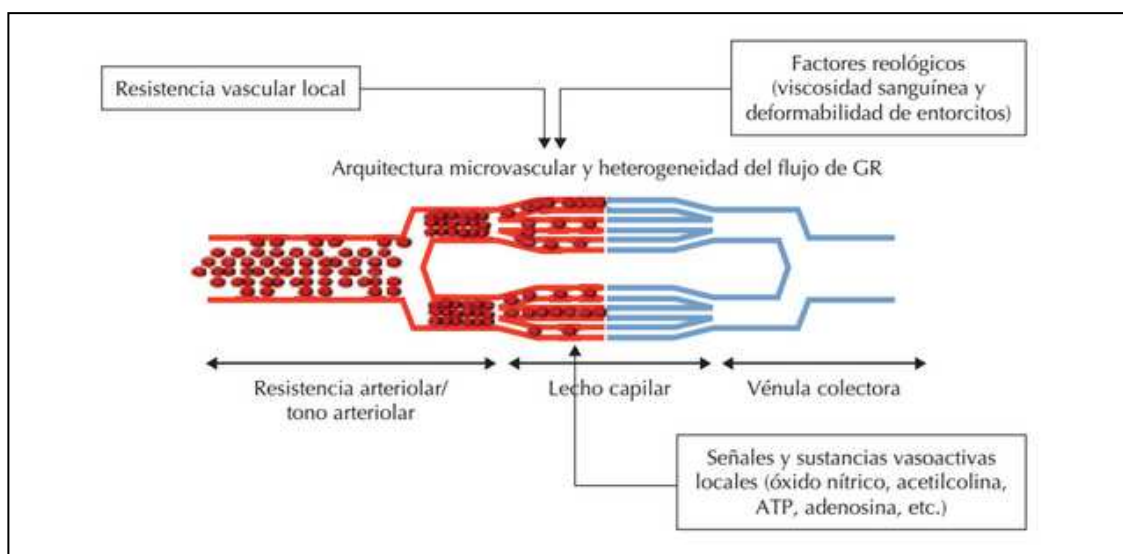
## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción

### *Alteración de la microcirculación en pacientes sépticos*

El adecuado estado de la microcirculación es esencial para el correcto funcionamiento del organismo, ya que es la encargada de distribuir el flujo sanguíneo del sistema cardiovascular a todos los tejidos y órganos del cuerpo, con las funciones principales de transportar nutrientes y eliminar los restos celulares.

La microcirculación se compone por una red de pequeños vasos con un diámetro inferior a  $100\mu\text{m}$  que se dividen en arteriolas, capilares y vénulas. Su distribución es heterogénea y está organizada de manera específica para atender las necesidades de cada órgano o tejido.

En condiciones normales, existen varios mecanismos que regulan el estado de la microcirculación, para que el flujo sanguíneo que transporta cubra los requerimientos de las células del tejido que irrigan (figura 1). Entre otros factores, el flujo sanguíneo de la red capilar es controlado por el tono vascular de la red arteriolar. Estos vasos están recubiertos por músculo liso que se contrae o se relaja en respuesta a los estímulos, controlando así el diámetro y la resistencia de los vasos. Al llegar al lecho capilar el flujo se distribuye de forma que los hematíes son forzados a pasar en fila única y a deformarse a través de vasos con un diámetro a veces inferior al suyo propio. Estos factores reológicos (la viscosidad de la sangre y la deformabilidad de los hematíes), también son importantes determinantes del control del flujo. Por último, la célula endotelial también juega un papel fundamental en el control del flujo sanguíneo en la microcirculación a través de la producción y transmisión de señales (hormonales y metabólicas) y sustancias vasoactivas (acetilcolina, catecolaminas, prostaglandinas, endotelinas...) <sup>19</sup> que condicionan el estado microcirculatorio.



**Figura 1.** Esquema del control del flujo sanguíneo a través de la microcirculación.

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Introducción

Durante la sepsis y el shock séptico, estos mecanismos de autorregulación se ven gravemente afectados por diferentes mediadores relacionados con la respuesta inflamatoria y productos bacterianos. Esta situación condiciona disfunción de la microcirculación con diferentes intensidades que afectan significativamente la oxigenación tisular y, en consecuencia, la vitalidad celular.

Algunos de los mecanismos relacionados con la disfunción microcirculatoria son<sup>20</sup>:

- Disminución del número de capilares perfundidos
- Reducción en la deformabilidad de las células sanguíneas
- Disfunción de las células endoteliales con aumento de la permeabilidad y apoptosis
- Incremento en el número de neutrófilos activados y mayor número de interacciones entre neutrófilo y endotelio debido al incremento en la expresión de moléculas de adhesión en la superficie del endotelio
- Activación de la cascada de la coagulación y depósito de fibrina

La suma de estos mecanismos conlleva una pérdida de las funciones autorreguladoras de la microcirculación, siendo esta la condición más característica de la fisiopatología de las alteraciones microcirculatorias durante la sepsis.

En los procesos sépticos, se produce un cierre de unidades capilares vulnerables de la microcirculación, con la consiguiente derivación de la sangre del compartimento arterial directamente al compartimento venoso. Esto impide el correcto suministro de oxígeno a los tejidos y conlleva la aparición de hipoxia tisular. Si esta situación se prolonga en el tiempo, se hace irreversible y se expresa clínicamente como disfunción de diferentes órganos (fracaso multiorgánico).

Habitualmente, los esfuerzos terapéuticos en los pacientes con sepsis grave o shock séptico van encaminados al restablecimiento de las variables hemodinámicas clásicas, que denominaremos macrohemodinámicas, como son la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, o el gasto cardíaco. Pero la estabilización de estas variables, no garantiza necesariamente la corrección de las alteraciones que acontecen en la microcirculación o microhemodinámicas. La persistencia de las alteraciones en la microcirculación provocadas por la sepsis, aún después de haber corregido las variables macrohemodinámicas se le conoce actualmente como el “síndrome de distrés microcirculatorio y mitocondrial” (*microcirculatory and mitochondrial distress syndrome, MMDS*) el cual se relaciona estrechamente con el pronóstico de los pacientes<sup>21</sup>.

## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción

### *Valoración de la microcirculación*

Existen diferentes métodos para la valoración del estado de la microcirculación. Estos se pueden clasificar en aquellos que permiten una evaluación directa de la misma, y aquellos que ofrecen una estimación indirecta de su estado a través de la medición de otros parámetros relacionados (Tabla 1).

Métodos indirectos	Métodos directos
Tonometría gástrica	Flujometría por láser doppler
Tonometría mediante capnografía de gas recirculante	Videomicroscopia intravital
Capnometría sublingual	Espectrofotometría de doble longitud de onda
Espectroscopia cercana al infrarrojo ( <i>Near-infrared spectroscopy</i> , NIRS)	Capilaroscopia del lecho ungueal
	Luz Ortogonal polarizada ( <i>Orthogonal Polarization Spectral Imaging</i> , OPS)
	Iluminación lateral de campo oscuro ( <i>Side stream Dark Field Imaging</i> , SDF)

**Tabla 1.** Clasificación de los diferentes métodos para la valoración del estado de la microcirculación.

#### MÉTODOS DIRECTOS:

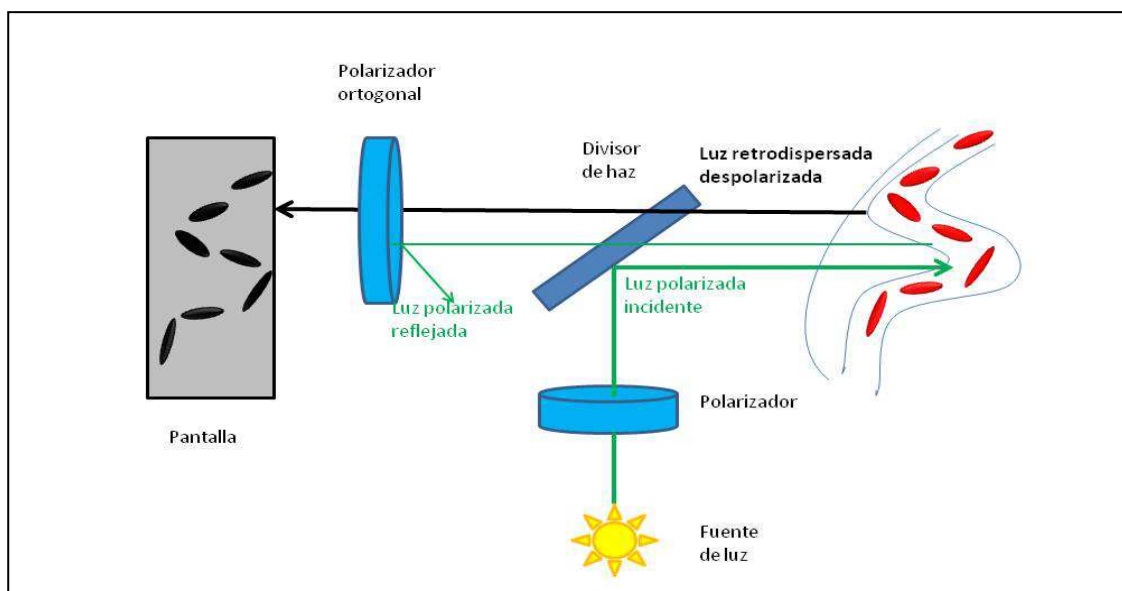
Los métodos directos de visualización de la microcirculación más utilizados en estudios con pacientes sépticos son dos: luz ortogonal polarizada (*orthogonal polarization spectral*, OPS) y la videomicroscopia de luz polarizada, conocida como iluminación lateral de campo oscuro (*sidestream dark field*, SDF).

OPS es una técnica que permite la visualización directa de la microcirculación y el flujo de hematíes a través de los capilares. Brevemente, esta técnica proyecta sobre el tejido un haz de luz verde polarizada. La luz reflejada por la superficie del tejido está polarizada, por lo que es descartada por un analizador, permitiendo que únicamente se analice la luz despolarizada reflejada, que representa a las estructuras por debajo de la superficie. El uso de luz verde asegura su absorción por las células rojas sanguíneas,

## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción

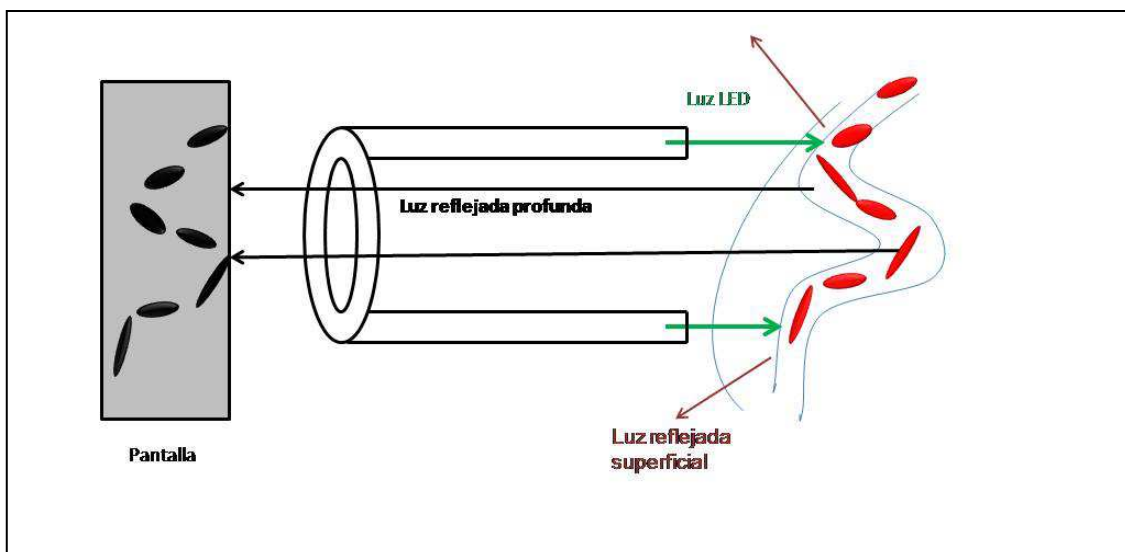
cargadas de (de)oxihemoglobina, mientras que no es absorbida por las estructuras adyacentes, creando un contraste que permite la visualización de los hematíes<sup>22</sup>.

A pesar de haber supuesto un gran avance para el estudio de la microcirculación, las imágenes obtenidas con esta técnica son borrosas debido al movimiento continuo de los hematíes. Para intentar solventarlo, se ha desarrollado una nueva técnica, SDF. En esta técnica, la fuente de luz son múltiples diodos emisores de luz estroboscópica (LED) colocados de forma concéntrica, que producen el efecto óptico denominado iluminación lateral de campo oscuro. Este método permite obtener imágenes con mayor nitidez y contraste que las obtenidas con OPS<sup>23</sup>. Las figura 2 y 3 muestra de forma esquemática el funcionamiento de la tecnología OPS y SDF.



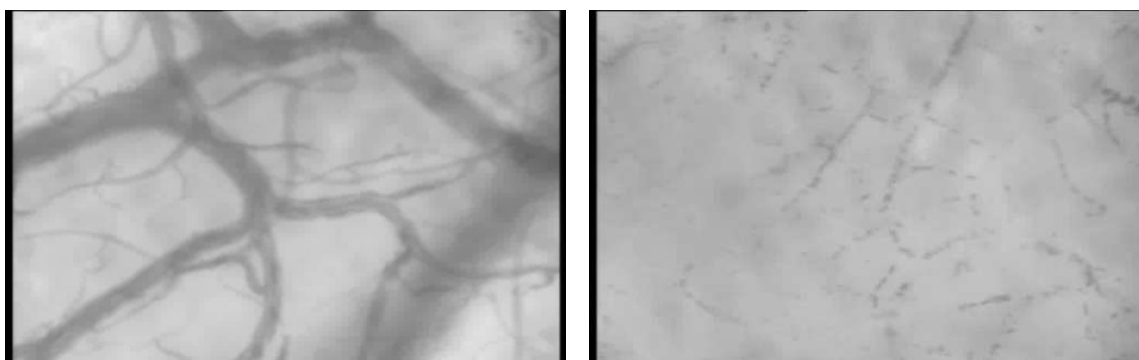
**Figura 2.** Esquema de funcionamiento de OPS: En la técnica OPS el haz de luz atraviesa un polarizador, y la luz polarizada se dirige al tejido. La luz reflejada por las capas superficiales sigue polarizada por lo que el polarizador ortogonal la descarta. En cambio la luz reflejada de las capas profundas ha perdido la polarización por lo que no es descartada. La luz que llega a las capas profundas es absorbida por la hemoglobina por lo que la imagen que se transmite a la pantalla es la de los hematíes en movimiento por el capilar<sup>65</sup>.

## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción



**Figura 3.** Funcionamiento de SDF: en la técnica SDF la luz reflejada por las capas superficiales no alcanza el centro del dispositivo, donde se encuentran las ópticas, por lo que no forma parte de la imagen. Al igual que en la técnica OPS la luz que llega a las capas profundas es absorbida por la hemoglobina por lo que la imagen que se transmite a la pantalla es la de los hematíes en movimiento por el capilar<sup>65</sup>.

En la figura 4 se muestran dos imágenes obtenidas con SDF.



**Figura 4.** Imágenes obtenidas con SDF. La primera imagen muestra la microcirculación de un individuo sano, sin alteraciones, mientras que la segunda está tomada en un paciente con shock séptico y con requerimientos de noradrenalina a 2µg/Kg/min.

La capilaroscopia del lecho ungueal es una técnica no invasiva que se usa básicamente en reumatología. Un sistema óptico de aumentos y una fuente de luz ayuda a la

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Introducción

visualización de los capilares del lecho ungueal. La observación de estos permite conocer su morfología, tamaño, distribución y número<sup>24</sup>.

La flujometría doppler utiliza el efecto doppler de la luz láser que al atravesar el tejido será absorbida y reflejada en función del número y la velocidad de células sanguíneas presentes en el tejido<sup>25</sup>. Este método se ha utilizado sobretodo en el estudio de alteraciones del sistema musculoesquelético.

La videomicroscopia intravital utiliza un microscopio de iluminación fluorescente estroboscópica para visualizar la extravasación de leucocitos a los tejidos en procesos de inflamación<sup>26</sup>.

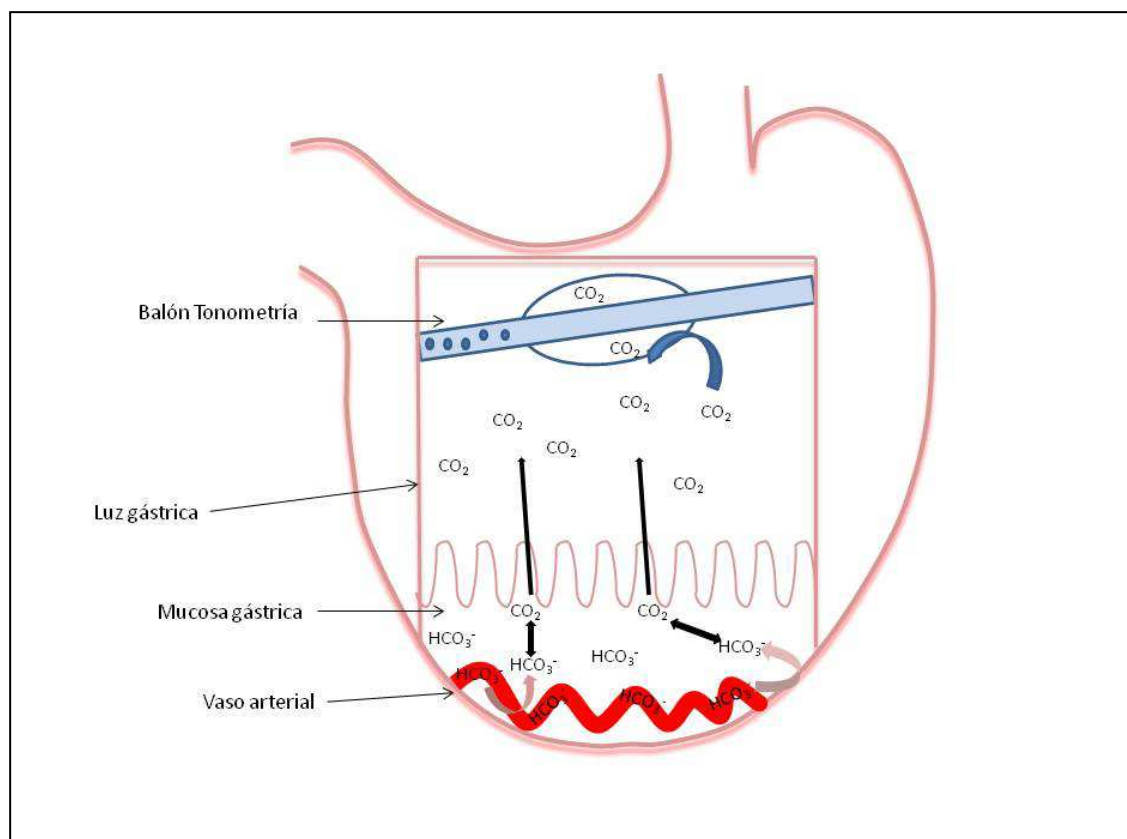
Todos estos métodos no tienen aplicación clínica en pacientes sépticos por el momento.

#### MÉTODOS INDIRECTOS:

El método clásico para la monitorización de la disoxia tisular es la tonometría gástrica (figura 5). Esta técnica mide la presión parcial de ( $p\text{CO}_2$ ) y se basa en el principio de que la producción de  $\text{CO}_2$  aumenta en los estados de disoxia. En condiciones de anaerobiosis, se produce un exceso de iones hidrógeno como producto de la generación de ácido láctico y la degradación de compuestos de fosfato de alta energía (ATP y ADP). Este exceso de iones hidrógeno se tampona con el bicarbonato tisular, con el consiguiente aumento de la producción de  $\text{CO}_2$ . La mucosa del tracto gastrointestinal posee ciertas peculiaridades que la hacen particularmente sensible a los estados de hipoxia. En primer lugar, se produce una caída precoz del flujo sanguíneo en esta zona como consecuencia de la redistribución sanguínea hacia otros territorios. En segundo lugar, la mucosa intestinal presenta en sus vellosidades una anatomía microvascular que la hace más susceptible a la hipoxia.

La tonometría consiste en la introducción de una sonda nasogástrica con un balón semipermeable de silicona que se rellena con 10 mL de solución salina que es carente de  $\text{CO}_2$ . Tras un tiempo necesario para el equilibrio, se extrae la solución y se determina, mediante un analizador de gases, la  $p\text{CO}_2$ , que será la  $p\text{CO}_2$  de la mucosa gástrica ya que la solución inicial no contenía  $\text{CO}_2$ . De esta forma y utilizando la fórmula del pH, se puede calcular el denominado pH intramucoso gástrico o  $\text{pHi}$  que expresa el estado de oxigenación regional.

## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción



**Figura 5.** Funcionamiento de la tonometría gástrica. La sobreproducción de  $\text{CO}_2$  por la mucosa gástrica en situaciones de estrés entra en el balón de tonometría por diferencia de concentraciones de  $\text{CO}_2$  entre la luz gástrica y la solución salina del interior del globo.

Posteriormente, se desarrollaron sistemas para la medición directa de la  $\text{pCO}_2$  de la mucosa gástrica en aire, mediante un capnógrafo modificado, que permite una medición más simple y continua<sup>27</sup>. Además, otros métodos relacionados con la medición de la  $\text{pCO}_2$  como la capnografía sublingual también han demostrado su utilidad en el estudio de los estados de hipoperfusión tisular<sup>28</sup> aunque por condiciones relacionadas con complicaciones infecciosas su uso no se ha generalizado.

### *Espectroscopia del espectro de luz cercano al infrarrojo: descripción de la técnica*

La espectroscopia cercana al infrarrojo (*Near-Infrared Spectroscopy*, NIRS): utiliza radiación cercana al infrarrojo para iluminar el tejido que hay debajo de la piel donde se coloca el sensor.



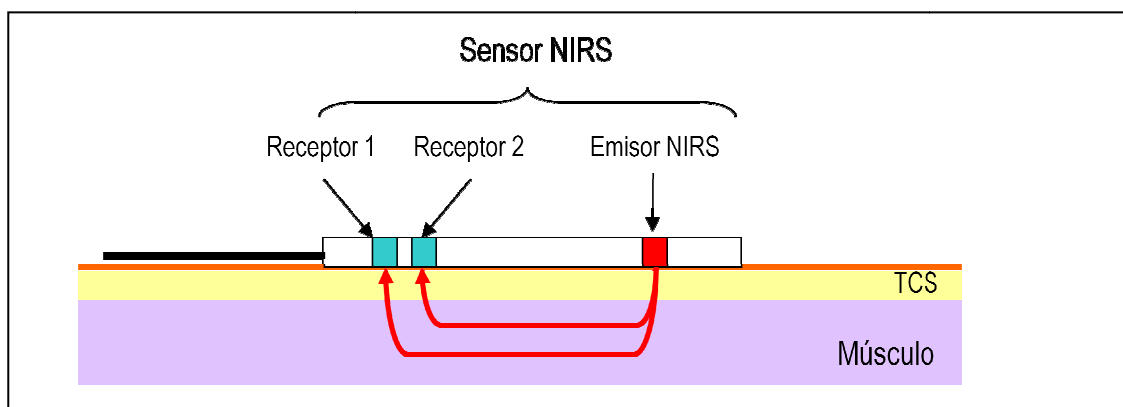
## Tesis Doctoral Laura Claverias Introducción

Cuando un haz de luz llega a un tejido biológico puede reflejarse, dispersarse o absorberse. La reflexión de la luz depende únicamente del ángulo con el que incide en el tejido, mientras que la dispersión y la absorción dependen de la longitud de onda. La dispersión es menor cuanto mayor es la longitud de onda, lo que favorece el uso de la radiación cercana al infrarrojo para el estudio de tejidos biológicos, ya que tiene mayor longitud de onda que la luz del espectro visible. La absorción en cambio viene determinada por las propiedades moleculares del tejido.

Las moléculas que absorben la luz se denominan cromóforos. El principal cromóforo de la luz cercana al infrarrojo es la hemoglobina, tanto oxigenada como en su forma reducida (desoxihemoglobina).

De acuerdo con la ley de Beer, la señal obtenida con la tecnología NIRS, de acuerdo a su longitud de onda se limita a vasos que tienen menos de un 1mm de diámetro (arteriolas, vénulas y capilares), ya que la alta concentración de sangre en arterias y venas hace poco probable la emergencia de los fotones que las atraviesan.

El funcionamiento de la tecnología NIRS se representa en la figura 6, en concreto del sistema INVOS 5100, el utilizado en la realización de la presente tesis.



**Figura 6.** Esquema del funcionamiento del sensor de NIRS del sistema INVOS 5100.

Este dispositivo está compuesto por un somatosensor desechable con una fibra óptica emisora del haz de luz del espectro cercano al infrarrojo y dos fibras receptoras que detectan la luz dispersada, conectado a un amplificador y a una pantalla (monitor).

En el somatosensor, la distancia entre la fibra emisora y las receptoras es de 30mm y 40mm respectivamente. La distancia entre el emisor y el receptor es muy importante ya que es lo que determina la profundidad de las mediciones obtenidas. En nuestro caso, los valores obtenidos en el receptor que se encuentra a 40mm del emisor son más profundos que los obtenidos en el receptor a 30mm. El sistema, mediante un

algoritmo bajo secreto de patente, sustrae el valor obtenido a 30mm del obtenido a 40mm, y calcula el índice de saturación tisular regional de oxígeno (*regional oxygen saturation index, rSO<sub>2</sub>*).

Este índice representa el porcentaje de hemoglobina oxigenada del total de hemoglobina disponible en el volumen de tejido considerado. El valor obtenido por el receptor que está a 30mm representa el tejido celular subcutáneo y la capa grasa que hay por encima del músculo, que se ve representado por el valor obtenido en el receptor a 40mm. De esta manera, el valor final es más exacto y se dan menos errores de lectura que con otros sistemas que sólo tienen un receptor.

En el shock séptico, como se ha comentado anteriormente, existen importantes alteraciones a nivel de la microcirculación, con capilares cerrados, microtrombosis, shunt arteriovenoso y disminución del flujo a los tejidos. Esto se podría reflejar en valores reducidos de rSO<sub>2</sub> en diferentes grupos musculares. Aunque los valores de rSO<sub>2</sub> se encuentren dentro de los rangos considerados normales, es posible que exista una disfunción microcirculatoria, que no alcanza la suficiente magnitud para presentar expresión clínica en forma de reducción del rSO<sub>2</sub>. En estos casos, además de determinar el estado de oxigenación del tejido en un momento concreto (determinación estática), la tecnología NIRS permite, según el grupo muscular considerado, evaluar la respuesta microvascular a una prueba de isquemia controlada (determinación dinámica), mediante la realización de un test de oclusión vascular transitoria (TOV).

El TOV se realiza colocando un esfigmomanómetro en el brazo por encima del músculo analizado (en nuestro caso el braquioradial) e inflándolo para realizar una presión que sea mínimo 30mmHg superior a la tensión arterial sistólica del individuo. De esta manera se detiene el flujo sanguíneo a través de la arteria braquial y se produce una isquemia controlada por un tiempo determinado a nivel del antebrazo, donde se coloca el sensor de NIRS.

Durante este período de isquemia, se miden diferentes variables:

1) Pendiente de desoxigenación (DeOx): se determina considerando la reducción del valor de rSO<sub>2</sub> durante el periodo de isquemia desde el valor basal hasta el mínimo obtenido al final de la prueba. Este valor parece expresar el estado metabólico del tejido y se puede considerar como una expresión indirecta del consumo de oxígeno, ya que parece reflejar la extracción de oxígeno del área de tejido evaluada por el sensor. Cuanto más rápido cae el valor de rSO<sub>2</sub> durante el test, mayor es la extracción de oxígeno.

2) Pendiente de reoxigenación (ReOx): una vez finalizado el test, se desinfla el esfigmomanómetro con lo cual el volumen de sangre se incrementa de forma rápida en el músculo con un aumento de la oxihemoglobina y un lavado de la

## Tesis Doctoral Laura Claverias

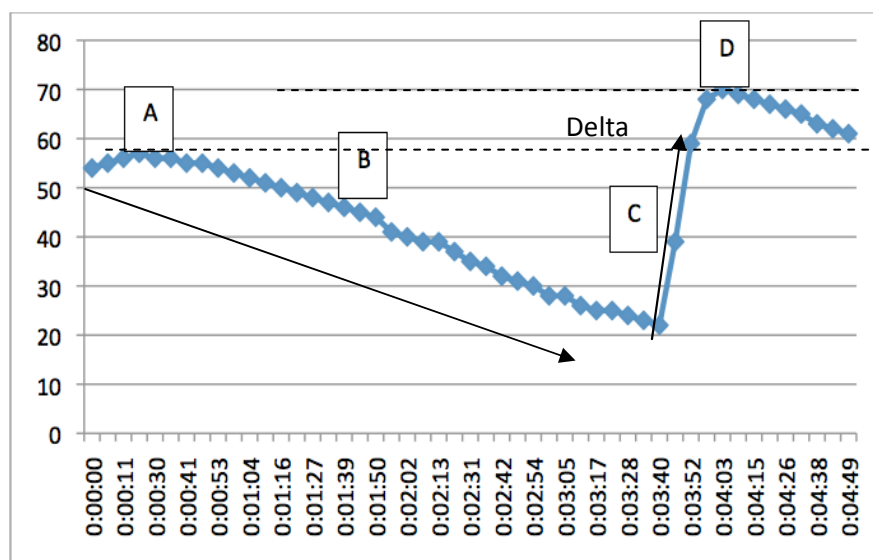
### Introducción

desoxihemoglobina e incremento del  $rSO_2$ . En este periodo se mide la pendiente de  $ReOx$ , que expresa la velocidad con la cual se llega desde el valor mínimo de  $rSO_2$ , hasta el valor máximo al final del periodo de hiperemia. Esta tasa representa el balance entre el flujo arterial y el consumo de oxígeno y depende principalmente del estado de la microcirculación<sup>29</sup>.

3) Delta de  $rSO_2$ : es la diferencia entre el valor máximo de  $rSO_2$  alcanzado durante la reoxigenación y el valor basal. Expresa la capacidad vascular de generar una hiperemia reactiva. La hiperemia reactiva se considera como una prueba de la reactividad de la microcirculación, evaluando la habilidad del tejido para ajustar la extracción del oxígeno según su disponibilidad después de un estímulo hipóxico.

La duración de la isquemia puede ser fija, habitualmente de 3 minutos, mientras que hay autores que sugieren que el estímulo hipóxico es más homogéneo entre diferentes pacientes si el objetivo es un valor mínimo de saturación tisular, habitualmente  $StO_2 < 40\%$ <sup>30</sup>.

La figura 7 muestra una curva tipo obtenida durante un test de oclusión vascular transitoria.



**Figura 7.** Curva de variación en el valor de  $rSO_2$  durante un test de oclusión vascular transitoria. A: valor basal de  $rSO_2$  antes del inicio del test; B: tasa de desoxigenación; C: curva de reoxigenación; D: valor máximo de  $rSO_2$  tras la fase de hiperemia reactiva.

Una de las complicaciones de la utilización de este tipo de tecnología NIRS es la dificultad de interpretar resultados obtenidos con diferentes dispositivos y en

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Introducción

diferentes localizaciones musculares. Hay dispositivos que miden la saturación tisular de oxígeno ( $StO_2$ ) y otros, como el utilizado en esta tesis, con el que se obtiene el  $rSO_2$ . Estos valores pueden ser equivalentes pero no concordantes o iguales, por lo que estudios realizados con diferentes dispositivos no pueden compararse entre sí ya que usan software con algoritmos de determinación diferentes. Tampoco está estandarizado en qué grupo muscular se deben realizar las mediciones. Usar diferentes grupos musculares puede resultar en la obtención de diferentes valores. Estas variaciones en la oxigenación tisular entre grupos musculares pueden estar determinadas por las diferentes tasas metabólicas de cada uno de ellos debidas, entre otras posibles causas, a la diferente composición fibrilar de cada grupo muscular (tipo 1 o tipo 2), a las diferencias a nivel de perfusión local que pueden existir, y a diferentes respuestas a la isquemia. Esto posiblemente obliga a determinar diferentes valores de normalidad según el grupo muscular y el dispositivo utilizado.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ***JUSTIFICACIÓN***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Justificación

A pesar de las mejoras en técnicas diagnósticas y la implementación de guías para el manejo de pacientes sépticos y para la elección del tratamiento antibiótico adecuado en pacientes con NAC, actualmente la mortalidad de los pacientes que requieren ingreso en UCI sigue siendo elevada, cercana al 20 %.

Este hecho pone de manifiesto la necesidad de encontrar marcadores que permitan identificar de forma precoz el grupo de pacientes que presenta signos de mal pronóstico.

En este contexto, nuestra línea de investigación ha estudiado la oxigenación tisular como un indicador indirecto del estado de la microcirculación que puede servir para detectar de forma precoz pacientes con riesgo de presentar complicaciones a pesar de la estabilización de las variables macrohemodinámicas clásicas. Además el  $rSO_2$  podría ser útil como un marcador de evolución y/o un objetivo terapéutico a lograr.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ***HIPÓTESIS***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Hipótesis

El estudio de la oxigenación tisular mediante  $rSO_2$  en pacientes con sepsis de origen respiratorio puede ayudar a identificar de forma precoz al grupo de pacientes con peor pronóstico, antes que las variables hemodinámicas clásicas y escalas de gravedad.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ***OBJETIVOS***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.

Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Objetivos

**Objetivo 1:** Investigar la concordancia del  $rSO_2$  en dos músculos braquiales diferentes en pacientes sépticos, uno proximal (deltoides) y uno distal (braquioradial).

**Objetivo 2:** Comparar el valor pronóstico en cuanto a mortalidad del  $rSO_2$  como variable estática y las variables dinámicas derivadas de la realización de un TOV en el músculo braquioradial en pacientes con shock séptico.

**Objetivo 3:** valorar si la determinación del  $rSO_2$  puede tener implicaciones pronósticas en los pacientes con sepsis grave y shock séptico secundario a neumonía comunitaria grave.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ***RESUMEN DE METODOLOGIA***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Resumen de Metodología

Los estudios que componen la presente tesis son estudios prospectivos observacionales. Se llevaron a cabo en una UCI médico-quirúrgica de 30 camas, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fueron aprobados por el Comité de Ética de nuestro centro.

Se incluyeron pacientes consecutivos ingresados en UCI con diagnóstico NAC y sepsis secundaria. En el caso del estudio correspondiente al objetivo 2, se amplió la población incluyendo todos los pacientes con diagnóstico de shock séptico, y se incluyó también un grupo de voluntarios sanos. Se excluyeron pacientes obesos (Índice de masa corporal  $>30\text{kg/m}^2$ ), y los que presentaban edema tisular y cualquier tipo de lesión en extremidades superiores u otros procesos intercurrentes que pudieran interferir en la medición del  $r\text{SO}_2$  a nivel de la extremidad superior. El equipo médico al cargo del tratamiento de los pacientes desconocía los datos obtenidos mediante NIRS y estos no influyeron en la toma de decisiones. El manejo de los pacientes se realizó según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>31</sup>.

Se registraron variables demográficas, diferentes índices de gravedad y variables hemodinámicas y respiratorias. En todos los pacientes se obtuvieron valores de  $r\text{SO}_2$  con el sistema INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA). En el estudio correspondiente al objetivo 1, se realizaron mediciones en ambas extremidades superiores a la vez, a nivel del músculo braquioradial, en la cara anterior y externa del antebrazo, unos 5 cm distales al codo, y a nivel del músculo deltoides 1-2 cm por debajo de la articulación acromioclavicular. Se tomaron mediciones en el momento de la entrada en el estudio (primeras 6 horas de ingreso) y tras 24 horas de tratamiento. En el objetivo 2 se realizó una única determinación a nivel del músculo braquioradial en las primeras 24 horas de ingreso, seguida de un TOV del que se registraron: la pendiente de DeOx, la pendiente de ReOx, el valor del delta, el valor mínimo alcanzado en la fase de desoxigenación y el valor máximo alcanzado en la fase de reperfusión. Se realizaron las mismas determinaciones en el grupo de controles sanos. En el objetivo 3 se realizó una determinación de  $r\text{SO}_2$  basal a nivel del braquioradial al ingreso y después de 24 horas de tratamiento.

Las diferencias entre grupos se evaluaron usando las pruebas Chi-cuadrado, test de Fisher, test de T de Student, Test U Mann-Whitney, test de Wilcoxon, análisis de varianza (ANOVA) o test de Kruskal-Wallis según procediera. El coeficiente de correlación de Pearson se usó para la asociación entre variables y la consistencia de los valores obtenidos en diferentes zonas se determinó mediante el coeficiente de correlación intraclase y el análisis de Blant-Altman. La supervivencia acumulada se determinó mediante el análisis de Kaplan-Meier. La regresión de Cox se realizó para

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Resumen de Metodología

determinar que variables estaban independientemente asociadas a mortalidad. El valor predictivo de las variables para mortalidad se calculó usando el área bajo la curva ROC (*receiver operator curve*). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## ***RESULTADOS***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## OBJETIVO 1

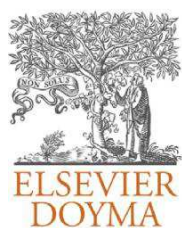
En el primer trabajo se incluyeron 19 pacientes ingresados en UCI por neumonía comunitaria. Se compararon determinaciones de  $rSO_2$  tomadas al ingreso y tras 24 horas en el músculo deltoides y en el braquioradial en ambos brazos. El valor de  $rSO_2$  fue significativamente mayor en el músculo deltoides que en el braquioradial, tanto al ingreso como a las 24 horas. Los resultados obtenidos de forma simultánea en cada brazo en el braquioradial mostraron una fuerte correlación directa ( $r = 0.95$ ;  $p < 0.001$ ) y una adecuada consistencia (ICC = 0.94; IC 95%:0.90--0.96;  $p < 0.001$ ). Se obtuvieron resultados similares en el músculo deltoides en cuanto a correlación entre los valores de ambos brazos ( $r = 0.88$ ;  $p = 0.01$ ) y en cuanto a la consistencia de los resultados (ICC 0.88, CI 95% 0.80- 0.90;  $p < 0.001$ ). Estos resultados sugieren que se pueden realizar mediciones de  $rSO_2$  indistintamente en cualquiera de las dos extremidades.

A pesar de que la correlación de los resultados obtenidos en ambos grupos musculares fue buena ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.01$ ) con una buena consistencia (ICC = 0.84; 95% CI:0.77-0.89;  $p < 0.001$ ), el análisis de Blant-Altman que estudia la concordancia entre los datos demostró una diferencia media de -4.1 puntos de porcentaje con un amplio límite de intervalo de confianza (-20%- +12%) por lo que, a pesar de la buena correlación observada, estos datos demuestran que los valores de  $rSO_2$  medidos en ambos grupos musculares no son concordantes y no pueden ser reemplazados unos por otros.

La mortalidad en UCI fue del 21.2%. Considerando como bajo un valor de  $rSO_2 < 60\%$ , tal y como había demostrado previamente nuestro grupo<sup>32</sup>, todos los pacientes con un valor de  $rSO_2 \geq 60\%$  en el músculo braquioradial sobrevivieron. En cambio, 3 pacientes de un total de 17 que presentaron un  $rSO_2 \geq 60\%$  en el músculo deltoides fallecieron. Las determinaciones en ambos músculos mostraron un poder de discriminación fuerte para la mortalidad según las curvas ROC tanto al ingreso (braquioradial AUROC 1, IC 95% 1-1  $p=0.002$ ; deltoides AUROC 0.90, IC 95% 0.76-1  $p=0.01$ ) como a las 24 horas (braquioradial AUROC 0.97 IC95% 0.89-1  $P=0.006$ ; deltoides AUROC 0.94, IC95% 0.82-1  $P=0.009$ ). El área bajo la curva fue mejor para las determinaciones en el músculo braquioradial, aunque estas diferencias no fueron significativas.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera



# medicina *intensiva*

[www.elsevier.es/medintensiva](http://www.elsevier.es/medintensiva)



## ORIGINAL

# Regional oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) in brachioradialis and deltoid muscle. Correlation and prognosis in patients with respiratory sepsis

A. Rodríguez<sup>a,b,c,\*</sup>, L. Claverias<sup>a</sup>, J. Marín<sup>a</sup>, M. Magret<sup>a</sup>, S. Rosich<sup>a</sup>, M. Bodí<sup>a,b,c</sup>, S. Treffer<sup>a,b</sup>, S. Pascual<sup>c,d</sup>, J. Gea<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Critical Care Department, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

<sup>b</sup> Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, Spain

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Bunyola, Mallorca, Spain

<sup>d</sup> Department of CEXS, UPF, Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, Spain

Received 10 July 2013; accepted 9 December 2013

### KEYWORDS

Microcirculation;  
Spectroscopy;  
Near-infrared;  
Community-acquired pneumonia;  
Tissue oxygenation

### Abstract

**Objective:** To compare oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) obtained simultaneously in two different brachial muscles.

**Design:** Prospective and observational study.

**Setting:** Intensive care unit.

**Patients:** Critically ill patients with community-acquired pneumonia.

**Interventions:** Two probes of NIRS device (INVOS 5100) were simultaneously placed on the brachioradialis (BR) and deltoid (D) muscles.

**Variables:** rSO<sub>2</sub> measurements were recorded at baseline (ICU admission) and at 24 h. Demographic and clinical variables were registered. Pearson's correlation coefficient was used to assess the association between continuous variables. The consistency of the correlation was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plot. The predictive value of the rSO<sub>2</sub> for mortality was calculated by ROC curve.

**Results:** Nineteen patients were included with an ICU mortality of 21.1%. The rSO<sub>2</sub> values at baseline and at 24 h were significantly higher in D than in BR muscle. Values obtained simultaneously in both limbs showed a strong correlation and adequate consistency: BR ( $r = 0.95$ ;  $p < 0.001$ ; ICC = 0.94; 95% CI: 0.90-0.96;  $p < 0.001$ ), D ( $r = 0.88$ ;  $p = 0.01$ ; ICC = 0.88; 95% CI: 0.80-0.90;  $p > 0.001$ ) but a wide limit of agreement. Non-survivors had rSO<sub>2</sub> values significantly lower than

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [ahr1161@yahoo.es](mailto:ahr1161@yahoo.es), [arodri.hj23.ics@gencat.cat](mailto:arodri.hj23.ics@gencat.cat) (A. Rodríguez).

**PALABRAS CLAVE**

Microcirculación;  
Espectroscopia  
cercana al infrarrojo;  
Neumonía  
comunitaria;  
Oxigenación tisular

survivors at all times of the study. No patient with  $rSO_2 > 60\%$  in BR died, and only 17.6% died with an  $rSO_2$  value  $> 60\%$  in D. Both muscles showed consistent discriminatory power for mortality. **Conclusion:** Both BR and D muscles were appropriate for measuring  $rSO_2$ .  
© 2013 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

### Índice de saturación tisular de oxígeno en los músculos braquiorradial y deltoides. Correlación y pronóstico en pacientes con sepsis respiratoria

**Resumen**

**Objetivo:** Comparar el índice de saturación tisular de oxígeno ( $rSO_2$ ) medido de forma simultánea en 2 diferentes músculos braquiales.

**Diseño:** Estudio prospectivo, observacional.

**Ámbito:** Servicio de Medicina Intensiva.

**Pacientes:** Críticos con neumonía comunitaria.

**Intervenciones:** Dos sensores con tecnología NIRS (INVOS<sup>TM</sup> 5100) fueron ubicados de forma simultánea en los músculos braquiorradial (BR) y deltoides (D).

**Variables:** Las mediciones del  $rSO_2$  se efectuaron al ingreso (basal) y a las 24 h. Se registraron los datos demográficos y clínicos. La correlación de Pearson se utilizó para estudiar la asociación entre variables continuas. La concordancia de la correlación fue valorada mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC) y el análisis de Bland-Altman. El valor predictivo de  $rSO_2$  para mortalidad fue calculado mediante curva ROC.

**Resultados:** Se incluyeron 19 pacientes con una mortalidad de 21,1%. El valor basal y a las 24 h de  $rSO_2$  fue significativamente mayor en D respecto del BR. Los valores obtenidos de forma simultánea en ambos miembros evidenciaron una buena correlación y una adecuada concordancia: BR ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ . ICC = 0,94; IC 95%: 0,90-0,96;  $p < 0,001$ ), D ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,01$ . ICC = 0,88; IC 95%: 0,80-0,90;  $p < 0,001$ ), así como un amplio rango de concordancia. Los fallecidos presentaron valores de  $rSO_2$  significativamente menores que los supervivientes en todos los momentos del estudio. Ningún paciente con  $rSO_2 > 60\%$  en BR falleció, y solo el 17,6% fallecieron con un  $rSO_2 > 60\%$  en D. Ambos músculos evidenciaron un buen poder de discriminación para mortalidad.

**Conclusiones:** Tanto el músculo BR como el D fueron apropiados para la medición del  $rSO_2$ .  
© 2013 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

**Introduction**

Near-infrared spectrometry (NIRS) is a non-invasive technique that uses the differential absorption properties of oxygenated and deoxygenated haemoglobin to evaluate skeletal muscle oxygenation. This technique allows the assessment of the concentration of saturated haemoglobin and myoglobin and, indirectly, provides information about the state of the microcirculation. Two different primary variables can be obtained, depending on the device used: tissue oxygenation saturation ( $StO_2$ )<sup>1,2</sup> and regional oxygen saturation index ( $rSO_2$ )<sup>3,4</sup>.

Skeletal  $rSO_2$  muscle is equivalent to  $StO_2$ . However,  $StO_2$  is defined as a quantification of the OxyHb/HbT ratio in microcirculation of skeletal muscle as an absolute number. On the other hand, skeletal  $rSO_2$  is an index of OxyHb present within a volume of tissue; this index is expressed as the percentage of oxygenated haemoglobin relative to total haemoglobin (HbO<sub>2</sub> /Hb sum). The INVOS 510 devices employ reflectance mode probes that have one 1.5 mm optical fibre to illuminate the tissue and two optical fibres (30 mm and 40 mm) to detect the backscattered light from the tissue. The 40 mm separated fibre measures a greater and deeper

tissue volume than the 30 mm separated fibre. The difference between the spectral absorbance measured with these two probing depths is used to calculate  $rSO_2$ .

Nevertheless, this technique has some difficulties, mainly due to the lack of signal processing and acquisition procedures standardization.<sup>5,6</sup> The first problem arises from the difficulty of establishing a relationship between the two variables and comparing data obtained with different devices.<sup>7</sup> Moreover, there is no standard application site for measurements. Therefore, using different muscles may derive different values of the variables. These differences might be related, to the local perfusion characteristics (including its response to different stimulus), the different metabolic functions and states, and the morphological characteristics of each muscle, among others. In this regard, Bezemer et al.<sup>7</sup> reported that forearm  $StO_2$  is a more sensitive parameter to haemodynamic changes than thenar  $StO_2$  and that the depth at which  $StO_2$  is measured is of minor influence. On the other hand, Ikossi et al.<sup>2</sup> found no association between  $StO_2$  and tissue oxygen pressure (measured directly with electrodes) in deltoid muscle. Recently, our group reported that a brachioradialis  $rSO_2$  greater than 60% at ICU admission was associated with better outcome in septic patients.<sup>3</sup>

The skeletal rSO<sub>2</sub> seems to be an adequate variable for evaluating the microvascular status in patients with severe sepsis.<sup>3</sup> However, the site of application is important because there may be differences in the sensitivity of under-lying muscle groups and other anatomical structures, to cardiovascular challenges. Unfortunately, there are no studies that have determined rSO<sub>2</sub> in different application sites simultaneously using INVOS 5100 spectroscopy technology. We believe that contributing to clarifying these differences may be helpful in the management of critically ill patients, particularly in those where it is crucial to try to maintain the balance between oxygen supply and demand. The aim of this study was to investigate rSO<sub>2</sub> behaviour in two different brachial muscles in septic patients, a proximal one (deltoid muscle, D) and a distal one (brachioradialis muscle, BR). The measurements were obtained initially at ICU admission and again 24 h after starting the treatment. The specific objectives of the study were: (1) To compare rSO<sub>2</sub> values obtained during the evolution of the patient and simultaneously in both muscles and (2) to determine the association between those values and ICU mortality.

## Materials and methods

A prospective and observational study was conducted in a 30-bed medical-surgical ICU in a tertiary university hospital. The investigation was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Joan XXIII University Hospital Ethics Committee (MICRO2 20/2010) and informed consent was given by each patient or their next of kin. Data obtained from rSO<sub>2</sub> were not known by the care team and did not influence any decision about treatment or management.

## Patients

Since patients with sepsis are heterogeneous, this study included only those with severe sepsis due to community-acquired pneumonia (CAP). Inclusion criteria were: (1) severe CAP; (2) age >18 years; (3) less than 6 h between ICU admission and the first measurement; and (4) informed consent obtained from patients or relatives. Patients with morbid obesity (Corporal Mass Index >30 kg/m<sup>2</sup>) were excluded.

Severe CAP was defined as an acute lower tract infection characterized by: (1) an acute pulmonary infiltrate evident on chest radiographs and compatible with pneumonia, (2) confirmatory findings of clinical examination, (3) acquisition of the infection outside a hospital, long-term care facility or nursing home<sup>8</sup>, and (4) ICU admission.<sup>9</sup>

## Procedures

Once the patient has been enrolled, demographic variables were registered and severity of illness was assessed using Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)<sup>10</sup>; Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA)<sup>11</sup> and Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3).<sup>12</sup>

The rSO<sub>2</sub> measurements were taken by NIRS using system INVOS 5100 (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA), by the technique previously described.<sup>3</sup> Briefly, NIRS is a

non-invasive technique that uses the differential absorption properties of oxygenated and deoxygenated haemoglobin to evaluate tissue oxygenation. The near-infrared light easily crosses biological tissues, which have a low absorption power, and is absorbed only by haemoglobin, myoglobin and oxidized cytochrome, although the contribution of these latter two to the light attenuation signal is very small. The NIRS INVOS system signal is limited to vessels that have less than 1 mm (arterioles, capillary and venules), since the elevated blood concentration of vessels with greater diameter (and greater light absorption) makes the reflection less probable. The NIRS INVOS technique uses reflectance mode probes that have one 1.5-mm optical fibre to illuminate the tissue to a depth of 4 cm, and two optical fibres to detect the backscattered light from the tissue. The signal is then transformed to a digital absolute number (rSO<sub>2</sub>) and carried to a display unit where the values and trends are displayed on the screen. The system updates the rSO<sub>2</sub> value at 10 s intervals.

In all patients, two probes were placed on the brachioradialis muscle, located on the anterior outside of the forearm, 1-2 cm below its insertion on the external tip of the radius in both limbs, according to the technique describe by Bezemer et al.<sup>7</sup> At the same time, another two probes were placed on the deltoid muscle in both limbs, 1-2 cm below the acromioclavicular joint.<sup>2</sup> After a stabilization period of 30-40 s, values for rSO<sub>2</sub> were registered for each of the studied muscles. Measurements were recorded at baseline (ICU admission) and 24 h after initiating treatment. No vascular occlusion test was carried out in this study (see 'Discussion' section).

## Statistical analysis

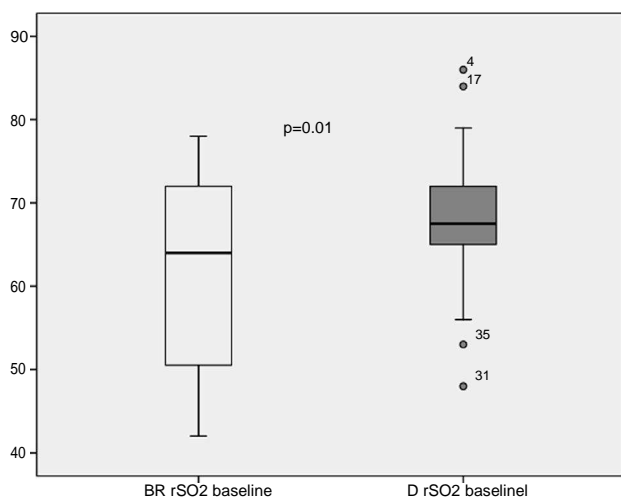
Differences between groups were assessed using chi-square or Fisher's exact test for discrete variables and the Wilcoxon test and analysis of variance (ANOVA). The precision of the measurements obtained in both muscle groups was studied through the determination of the coefficient of variation (CV). Pearson's correlation coefficient was used to assess the association between continuous variables. The consistency of the values obtained in different application sites was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC), based on the model of analysis of variance for repeated measures by the process reliability. The strength of the consistency was assessed according to the value of the ICC as, very good (>0.90), good (0.71-0.90), moderate (0.51-0.70), mediocre (0.31-0.50) and null (<0.30).<sup>13</sup> In addition, Bland-Altman analysis was performed.

The predictive value of the variables for mortality was calculated using the Receiver Operator Characteristic (ROC) curve, and the Area Under the ROC (AUROC) curve was computed. The ROC graph for each variable was a plot of all the sensibility/specificity pairs resulting from different cut-off points of mortality prediction. AUROC close to 1 was considered as a "perfect" prediction model, whilst values close to 0.5 were considered poor prediction models. Difference between AUROC was obtained by Hanley and McNeil analysis.<sup>14</sup> Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

**Table 1** Baseline characteristic of the 19 patients with respiratory sepsis included in the study.

Variable	All patients (n = 19)	Survivors (n = 15)	Non-survivors (n = 4)	p-Value
Age (yr), mean (SD)	55.0 (16.3)	52.9 (17.0)	63.0 (14.0)	0.89
Men, n (%)	14 (73.7)	12 (80.0)	2 (50.0)	0.27
APACHE II score at day-1, mean (SD)	15.6 (6.3)	14.2 (3.9)	21.0 (10.9)	0.30
SAPS 3 score at day-1, mean (SD)	52.2 (7.0)	51.1 (6.6)	56.0 (9.4)	0.24
SOFA at day-1, mean (SD)	4.2 (1.9)	3.9 (1.4)	5.0 (3.4)	0.57
ICU length of stay (days), mean (SD)	12.6 (13.6)	10.6 (10.1)	20.1 (23.4)	0.23
Mechanical ventilation at day-1, n (%)	9 (47.4)	5 (33.3)	4 (100)	0.03
Shock at day-1, n (%)	9 (47.4)	5 (33.3)	4 (100)	0.03
ICU mortality rate, n (%)	4 (21.1)	NA	NA	NA

SD: standard deviation; APACHE II: Acute Physiologic Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU: intensive care unit; SOFA: sequential organ failure assessment; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score 3; NA: not applicable.

**Figure 1** The rSO<sub>2</sub> values at ICU admission in brachioradialis (Br) and deltoid (D) muscles.

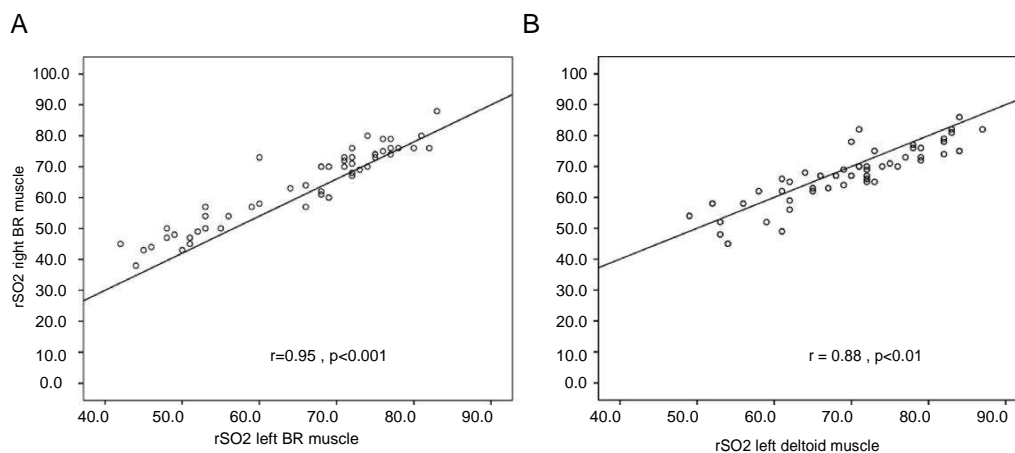
## Results

Nineteen patients with severe CAP were enrolled over an 18-month period. Baseline characteristics are summarized in [Table 1](#). Patients were relatively young, with a moderate

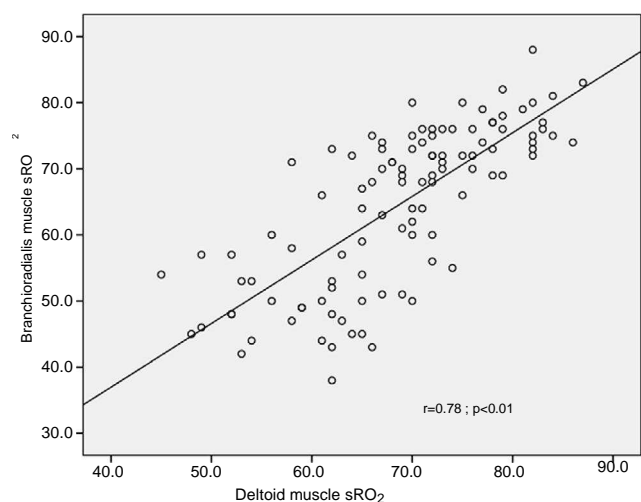
degree of severity of illness and an expected mortality of between 20 and 25%. The ICU crude mortality was 21.1%. No significant differences were observed between survivors and non-survivors. Only mechanical ventilation (MV) and the presence of shock at ICU admission were variables associated with mortality.

The rSO<sub>2</sub> mean value at ICU admission was significantly higher in deltoid muscle than in brachioradialis muscle ([Fig. 1](#)). This trend was also found after 24 h of treatment (65.8 [12.6] vs. 69.4 [10.5];  $p = 0.19$ ). Measurements performed in both limbs allowed us to assess the variability due to this factor for each muscle. Thus, rSO<sub>2</sub> values obtained simultaneously in left and right brachioradialis muscle showed a strong and significant direct correlation ( $r = 0.95$ ;  $p < 0.001$ ) ([Fig. 2A](#)), and an adequate consistency (ICC = 0.94; 95% CI: 0.90-0.96;  $p < 0.001$ ). Similar results were observed for deltoid muscle  $r = 0.88$ ;  $p = 0.01$  ([Fig. 2B](#)) and ICC of 0.88 (95% CI: 0.80-0.90;  $p < 0.001$ ). The precision of the measurements obtained simultaneously in both muscular groups was good, with a coefficient of variation of 3.68% and 4.38% for brachioradialis and deltoid muscles.

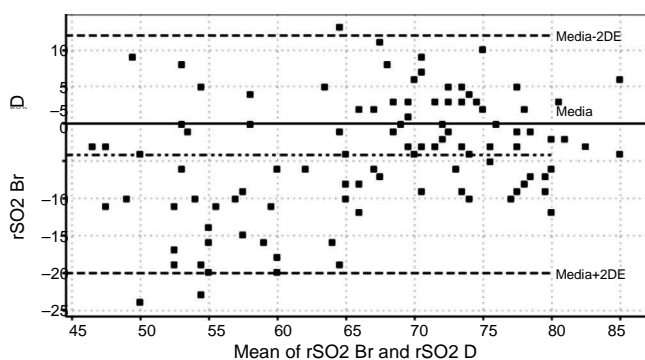
On the other hand, there was a good correlation between simultaneous grouped measurements of rSO<sub>2</sub> between deltoid and brachioradialis muscle ( $r = 0.78$ ;  $p < 0.01$ ) ([Fig. 3](#)). The consistency of results was good (ICC = 0.84; 95% CI: 0.77-0.89;  $p < 0.001$ ); however the Bland-Altman analysis

**Figure 2** Correlation of rSO<sub>2</sub> values in the brachioradialis (Br) and deltoid (D) muscle according to their side.





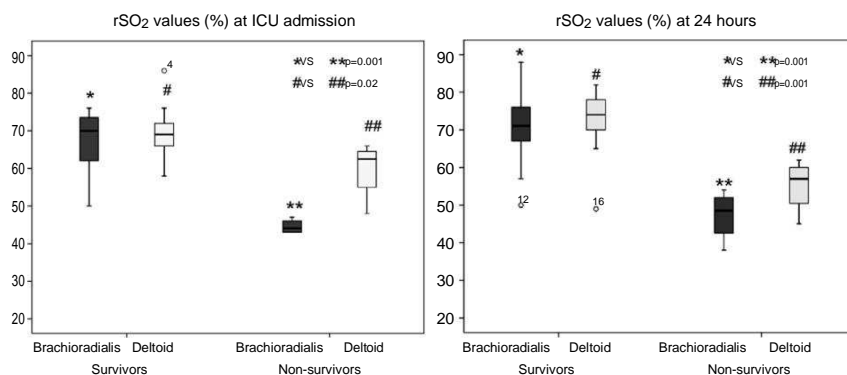
**Figure 3** Correlation between simultaneous grouped measurements of  $rSO_2$  in brachioradialis and deltoid muscle.



**Figure 4** Comparison of regional oxygen saturation index ( $rSO_2$ ) in brachioradialis and deltoid muscles (Bland-Altman analysis).

shows a mean difference of  $-4.1$  percentage points with a wide limit of agreement (Fig. 4).

Non-survivors ( $n = 4$ ) had values of  $rSO_2$  significantly lower than survivors, both at admission and at 24 h (Fig. 5). Among non-survivor patients,  $rSO_2$  values in deltoid muscle were higher than brachioradialis muscle (Table 2). In contrast, there were no significant differences in  $rSO_2$  between the two muscle groups in survivors.



**Figure 5** The  $rSO_2$  values at ICU admission and at 24 h in brachioradialis and deltoid muscle according outcome.

According to our previous findings<sup>3</sup> a threshold of  $rSO_2 < 60\%$  in brachioradialis muscle on ICU admission was considered as “low” skeletal muscle oxygenation and associated with an unfavourable prognosis. No patients with brachioradialis  $rSO_2 \geq 60\%$  died. In contrast, 3 of 17 (17.6%) patients with deltoid  $rSO_2 \geq 60\%$  finally died. The presence of a low  $rSO_2 (<60\%)$  at ICU admission was associated with a mortality rate of 57% and 50% for brachioradialis and deltoid muscle respectively. Finally, even though both skeletal muscles showed consistent mortality discrimination, the AUROC curve was superior in brachioradialis values at admission and at 24 h (Fig. 6). However, this difference does not reach statistical significance neither at ICU admission ( $z = 0.81$ ;  $p = 0.41$ ) nor at 24 h ( $z = 0.28$ ;  $p = 0.77$ ).

## Discussion

This is the first study to compare  $rSO_2$  values obtained simultaneously in proximal and distal skeletal muscle areas of the limbs in patients with respiratory sepsis. Sepsis causes microcirculatory derangement, characterized by decreased vascular density, a large number of non-perfused and intermittently perfused vessels and heterogeneity of capillary transit time with an increase in the proportion of fast-flow to normal-flow times.<sup>1,15,16</sup> Our results suggest that the distal muscular area (brachioradialis muscle) might better reflect changes in tissue oxygenation than the proximal muscular area (deltoid muscle) during the first 24 h of treatment in the ICU, with no differences between the left and right sides of the body. In addition, our findings reinforce the concept that a major alteration in the muscle tissue oxygenation assessed by NIRS is associated with a worse prognosis.

Non-invasive determination of  $rSO_2$  in skeletal brachioradialis muscle has been proposed as a useful tool not only to quantify microvascular dysfunction, but also to predict the evolution of critically ill patients.<sup>1-7,17-20</sup> Our group has reported that values of brachioradialis  $rSO_2 < 60\%$  at ICU admission are associated with a significant increase in mortality in septic patients. These findings are confirmed in the present study, focused on patients with respiratory sepsis. Nevertheless, sepsis physiopathology brings about alterations in tissue oxygenation, due to an imbalance between supply and demand, and can be heterogeneous in different sites. Even though some factors related to oxygen supply are relatively homogeneous (i.e. concentration and saturation

**Table 2** Skeletal regional saturation index (rSO<sub>2</sub>) in brachioradialis and deltoid muscle at ICU admission and at 24 h in survivors and non-survivors.

	Survivors			Non-survivors		
	rSO <sub>2</sub> brchioradialis	rSO <sub>2</sub> deltoid	p	rSO <sub>2</sub> brachioradialis	rSO <sub>2</sub> deltoid	p
ICU admission	66.9 (8.3)	70.3 (6.7)	0.09	45.7 (3.3)	60.6 (6.9)	0.001
24 h	71.3 (8.5)	73.5 (8.0)	0.32	48.4 (5.4)	56.2 (5.8)	0.01

rSO<sub>2</sub> values are shown as mean and standard deviation.

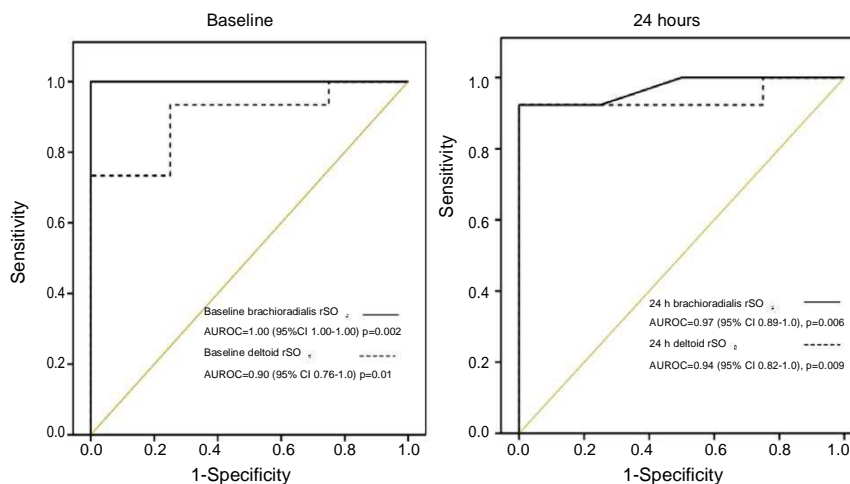
of haemoglobin), others like perfusion may vary depending on local factors. Factors related to oxygen muscle utilization, such as tissue bioenergetics, muscle fibre composition, enzymatic aerobic activity and myoglobin concentration might be determinant of the heterogeneity of this metabolic imbalance.

Another important finding was that skeletal rSO<sub>2</sub> values were higher in deltoid muscle than brachioradialis muscle over the entire study period, although there was a good correlation and concordance between them; the Bland-Altman plot evidences a wide limit of agreement. This suggests that rSO<sub>2</sub> in deltoid muscle cannot be used in place of the rSO<sub>2</sub> brachioradialis determination. These differences might be explained by the different metabolic activity of each muscle dependent not only on the composition of the muscle fibres (oxidative or glycolytic) but also the different capillary density.<sup>21,22</sup> To our knowledge, no studies have been published on capillary density of each muscular group. However, we know the phenotype of muscle fibres in humans for brachioradialis muscle (40% type I fibres) and deltoid (48% type I fibres).<sup>23</sup> We could speculate that this characteristic might result in a slightly smaller number of capillaries in brachioradialis muscle compared to deltoid.<sup>24,25</sup> A different vascular reactivity resulting from sepsis could also be a differential element between the two muscle territories. Considering that this is one of the elements that can be inferred with NIRS technology, it is necessary to standardize measurement of the signal site. On the other hand, the prognostic value of the variables obtained depends on

the sensitivity to changes they reflect. Our hypothesis was that these changes would be more marked in distal skeletal muscle territories, and our results support this idea. However, the discriminatory ability for mortality was similar for the rSO<sub>2</sub> brachioradialis and deltoid muscle determinations. Given the difficulty of carrying out measurements in brachioradialis for anatomical or functional reasons (i.e. presence of catheters on the forearm), the deltoid might be a second option for patients with community-acquired respiratory sepsis.

Finally, another important finding of our study was the close association between early lower values of rSO<sub>2</sub> and mortality in both muscles. These results are consistent with previous findings published by Ikossi et al.<sup>2</sup> using another NIRS device (the InSpectra, Hutchinson Technology, Minneapolis, MN, USA). These authors analyzed 28 critically ill patients after a resuscitation period, and obtained mean values of tissue oxygen saturation (StO<sub>2</sub>) in the deltoid of 63%, similar to the one observed in our patients (68% at admission). In addition, StO<sub>2</sub> values closely correlated with tissue oxygen pressure measured directly on the muscle. Both variables were associated with development of complications. Furthermore, animal models of haemorrhagic shock<sup>26</sup> have shown an excellent correlation between liver and muscular (deltoid) tissue oxygenation.

The fact that we obtained discriminatory prognostic values without carrying out a vascular occlusion test (VOT) is an interesting finding of the present study that confirms what our group have previously reported.<sup>3</sup> Some authors



**Figure 6** Area Under Receiver Operating Characteristic (AUROC) curves for skeletal muscle rSO<sub>2</sub> in brachioradialis and deltoid muscle at ICU admission (baseline) and at 24 h for mortality.

suggest that performing a VOT (interruption of the blood flow through the forearm with a pressure cuff for 3 min) is a more appropriate way to assess the functionality of vascular response.<sup>27</sup> It is not possible to realize this test in the del-toid muscle. In addition, the main objective of the present study was to compare rSO<sub>2</sub> values obtained simultaneously in two muscular groups.

As a collateral finding, our results suggest that there are no significant differences between the rSO<sub>2</sub> measured in both upper limbs. Physiologically, this would be due to the predictable symmetry of the factors that influence the state of tissue oxygenation. The clinical conclusion would be that, in the absence of local factors that contraindicate it, measurements are the same for both sides of the body. It also indicates that it is not necessary to obtain the measurements in the dominant limb.<sup>7,18</sup>

The present study has several limitations that should be addressed, even though the relevance of the findings is not challenged. First of all, there was no control group because our group had already validated rSO<sub>2</sub> measurement techniques in healthy controls.<sup>3</sup> This study only intended to compare the performance of the measurement of the rSO<sub>2</sub> carried out in different skeletal muscle locations. A second potential limitation is the small sample size; therefore results need to be interpreted with caution especially those related to prognosis. However, results reach significance in a homogeneous group of patients (CAP patients) which confers internal validity. Finally, we were not able to carry out either morphological or metabolic tests in the muscles studied, which could have explained the differences observed in rSO<sub>2</sub> values. The clinical condition of septic patients makes it difficult to conduct muscular biopsies. Even so, members of our group have recently published a paper about metabolic alterations that can be found in respiratory and lower limb muscles in septic patients.<sup>28</sup>

In conclusion, our results reinforce the potential usefulness of the rSO<sub>2</sub> in the assessment of the severity and prognosis of patients with community respiratory sepsis. Brachioradialis and deltoid muscle were appropriate for measuring this variable. Furthermore, there were no significant differences between each side of the body.

## Author contributions

Rodríguez A, Marín J, Claverías L, Magret M, Bodi M, Cos E, Rosich S, Trefler S and Pascual S have made substantial contributions to conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data.

Rodríguez A has drafted the submitted article. Marín L, Claverías L, Pascual S and Gea J have revised the manuscript critically for important intellectual content.

Rodríguez A and Gea J have provided final approval of the version to be published.

## Conflicts of interest

The authors have no conflict of interest to disclose.

## Funding

This study was partially supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI10/01538 and PI13/02011) and Beca SEPAR 264/2012.

The funding agency had no role in study design, in collection, analysis or interpretation of data; in writing of the manuscript; or in the decision to submit the paper for publication. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Institute of Health Carlos III (ISC III) and SEPAR from Spain.

## Acknowledgments

The authors wish to thank Francisco Avilés MD, PhD for statistical support and Phil Hoddy for revision of the English version of the manuscript.

## References

1. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med.* 2007;33:1549-56.
2. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients. A prospective observational study. *J Trauma.* 2006;61:780-90.
3. Rodríguez A, Lisboa T, Martín-Loeches I, Díaz E, Trefler S, Restrepo MI, et al. Mortality and regional oxygen saturation index in septic shock patients: a pilot study. *J Trauma.* 2011;70:1145-52.
4. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* 2009;103 Suppl. 1:i3-13.
5. Gomez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C, et al. Characterization of tissue oxygen saturation and vascular occlusion test: influence of measurement sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care.* 2009;13 Suppl. 5:S3.
6. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijn E, Heger M, Goedhart PT, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care.* 2009;13 Suppl. 5:S4.
7. Bezemer R, Karemaker JM, Klijn E, Martin D, Mitchell K, Groot M, et al. Simultaneous multi-depth assessment of tissue oxygen saturation in the arm and forearm using near-infrared spectroscopy during a simple cardiovascular challenge. *Crit Care.* 2009;13 Suppl. 5:S5.
8. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1709-16.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society.* *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl. 2:S27-72.
10. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-29.
11. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3---from evaluation of the patient to evaluation



- of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005;31:1336-44.
12. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-10.
  13. Fleiss JL. The design and analysis of clinical experiments. New York: John Wiley and Sons, Inc.; 1986.
  14. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36.
  15. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
  16. Ellis CG, Bacterman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H156-64.
  17. De Blasi RA, Palmasani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, et al. Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phase-modulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2005;31:1661-8.
  18. Creteur J. Muscle StO<sub>2</sub> in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:361-6.
  19. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med.* 2012;38:592-7.
  20. Taylor JH, Mulier KE, Myers DE, Beilman GJ. Use of near-infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2005;58:1119-25.
  21. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans R Soc A.* 2011;369:4577-90.
  22. Koga S, Poole DC, Fukuoka Y, Ferreira LF, Kondo N, Ohmae E, et al. Methodological validation of the dynamic heterogeneity of muscle deoxygenation within the quadriceps during cycle exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301:R534-41.
  23. Polgar J, Johnson MA, Weightman D, Appleton D. Data on fibre size in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci.* 1973;19:307-18.
  24. Gea J, Pasto M, Carmona MA, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001;17:939-45.
  25. Gea J, Casadevall C, Pascual S, Orozco-Levi M, Barreiro E. Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6:75-90.
  26. Knudson MM, Lee S, Erickson V, Morabito D, Derugin N, Manley GT. Tissue oxygen monitoring during hemorrhagic shock and resuscitation: a comparison of lactated Ringer's solution, hypertonic saline dextran, and HBOC-201. *J Trauma.* 2003;54:242-52.
  27. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O<sub>2</sub> saturation response. *Intensive Care Med.* 2008;34:1600-7.
  28. Pascual-Guardia S, Arbol F, Sánchez E, Casadevall C, Merlo V, Gea J, et al. Inflamación y estrés oxidativo en los músculos respiratorios y de las extremidades de pacientes con sepsis grave. *Med Clin (Barc).* 2013 [Epub ahead of print].

## OBJETIVO 2

En el segundo trabajo se incluyeron 35 pacientes con shock séptico y 20 voluntarios sanos. Los pacientes con shock séptico respecto a los voluntarios sanos presentaron un valor basal de  $rSO_2$  significativamente más bajo ( $63.8 \pm 12.2\%$  vs  $69.3 \pm 3.3\%$ ,  $p < 0.05$ ) y las pendientes de DeOx y ReOx fueron más lentas ( $-0.54 \pm 0.31\%/seg$  vs  $-0.91 \pm 0.35\%/seg$ ,  $p = 0.001$ ;  $2.67 \pm 2.17\%/seg$  vs  $9.46 \pm 3.5\%/seg$ ,  $p < 0.001$ ). También hubo diferencias significativas en el valor del delta ( $3.25 \pm 5.71$  en pacientes vs  $15.1 \pm 3.9$  en voluntarios sanos,  $p < 0.001$ ). Los voluntarios presentaron un mayor valor de  $rSO_2$  postreperusión ( $67.48 \pm 12.55\%$  vs  $84.45 \pm 3.92\%$ ,  $p < 0.001$ ).

Al considerar sólo el grupo de los pacientes con shock séptico, se observó que el  $rSO_2$  basal, el  $rSO_2$  mínimo y el máximo fueron menores en los fallecidos (basal  $69.83 \pm 11.33$  vs  $57.06 \pm 9.65$   $p = 0.001$ ; mínimo  $51.31 \pm 14.83$  vs  $36.06 \pm 12.87$   $p = 0.003$ ; máximo  $73.26 \pm 11.27$  vs  $60.62 \pm 10.60$   $p = 0.002$ ). Sin embargo no hubo diferencias en cuanto a las pendientes de DeOx ( $-0.48 \pm -0.25$  vs  $-0.62 \pm -0.37$   $p = 0.211$ ) y ReOx ( $2.56 \pm 2.11$  vs  $2.8 \pm 2.31$   $p = 0.76$ ) ni en el delta ( $3 \pm 5.74$  vs  $3.56 \pm 5.85$   $p = 0.368$ ).

El análisis de discriminación mediante curva ROC evidenció que el  $rSO_2$  valor basal mostró la mayor área bajo la curva (AUROC 0.79, IC 95% 0.637-0.943,  $p = 0.004$ ) respecto de otras variables obtenidas mediante el test de oclusión vascular (tabla 2).

	AUROC	IC 95%	P
<b>rSO<sub>2</sub> basal</b>	0.790	0.637-0.943	0.004
<b>DeOx</b>	0.641	0.447-0.834	0.162
<b>ReOx</b>	0.477	0.281-0.673	0.817
<b>Delta</b>	0.452	0.250-0.655	0.631

**Tabla 2.** Poder discriminatorio de las diferentes variables estáticas y dinámicas según curvas ROC. AUROC: *area under receiver operator characteristic curve*; IC: intervalo de confianza.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera



# medicina *intensiva*

WWW.ELSEVIER.ES/MEDINTENSIVA



ORIGINAL

## Prognostic value of brachioradialis muscle oxygen saturation index and vascular occlusion test in septic shock patients

J. Marín-Corral<sup>a,\*</sup>, L. Claverias<sup>a</sup>, M. Bodí<sup>a,c</sup>, S. Pascual<sup>b,c</sup>, A. Dubin<sup>d,e</sup>, J. Gea<sup>b,c</sup>, A. Rodríguez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Critical Care Department - University Joan XXIII Hospital - IISPV-URV, Tarragona, Spain

<sup>b</sup> Respiratory Department - Hospital del Mar - IMIM. Department CEXS, UPF, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> CIBERES (CIBER Enfermedades Respiratorias), ISC III, Bunyola, Palma de Mallorca, Spain

<sup>d</sup> Sanatorio Otamendi y Miroli, Servicio de Terapia Intensiva, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Cátedra de Farmacología Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

Received 1 May 2015; accepted 9 July 2015

### KEYWORDS

Near-infrared spectroscopy;  
Septic shock;  
Microcirculation;  
Tissue oxygenation;  
Mortality;  
Prognosis

### Abstract

**Objectives:** To compare rSO<sub>2</sub> (muscle oxygen saturation index) static and dynamic variables obtained by NIRS (Near Infrared Spectroscopy) in brachioradialis muscle of septic shock patients and its prognostic implications.

**Design:** Prospective and observational study.

**Setting:** Intensive care unit.

**Subjects:** Septic shock patients and healthy volunteers.

**Interventions:** The probe of a NIRS device (INVOS 5100) was placed on the brachioradialis muscle during a vascular occlusion test (VOT).

**Variables:** Baseline, minimum and maximum rSO<sub>2</sub> values, deoxygenation rate (DeOx), reoxygenation slope (ReOx) and delta value.

**Results:** Septic shock patients ( $n = 35$ ) had lower baseline rSO<sub>2</sub> ( $63.8 \pm 12.2$  vs.  $69.3 \pm 3.3\%$ ,  $p < 0.05$ ), slower DeOx ( $-0.54 \pm 0.31$  vs.  $-0.91 \pm 0.35\%/s$ ,  $p = 0.001$ ), slower ReOx ( $2.67 \pm 2.17$  vs.  $9.46 \pm 3.5\%/s$ ,  $p < 0.001$ ) and lower delta ( $3.25 \pm 5.71$  vs.  $15.1 \pm 3.9\%$ ,  $p < 0.001$ ) when compared to healthy subjects ( $n = 20$ ). Among septic shock patients, non-survivors showed lower baseline rSO<sub>2</sub> ( $57.0 \pm 9.6$  vs.  $69.8 \pm 11.3\%$ ,  $p = 0.001$ ), lower minimum rSO<sub>2</sub> ( $36.0 \pm 12.8$  vs.  $51.3 \pm 14.8\%$ ,  $p < 0.01$ ) and lower maximum rSO<sub>2</sub> values ( $60.6 \pm 10.6$  vs.  $73.3 \pm 11.2\%$ ,  $p < 0.01$ ). Baseline rSO<sub>2</sub> was a good mortality predictor (AUC 0.79; 95%CI: 0.63-0.94,  $p < 0.01$ ). Dynamic parameters obtained with VOT did not improve the results.

This study has been supported by Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación [Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) PI10/01538 and PI13/02011], by Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [SEPAR 264/2012] and Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca [AGAUR 2014-SGR926].

\* Corresponding author.

E-mail address: [jmarincorral@gmail.com](mailto:jmarincorral@gmail.com) (J. Marín-Corral).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.07.002>

0210-5691/© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

**Conclusion:** Septic shock patients present an important alteration of microcirculation that can be evaluated by NIRS with prognostic implications. Monitoring microvascular reactivity in the brachioradialis muscle using VOT with our device does not seem to improve the prognostic value of baseline rSO<sub>2</sub>.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

## PALABRAS CLAVE

Espectroscopia  
cercana al infrarrojo;  
Shock séptico;  
Microcirculación;  
Oxigenación tisular;  
Mortalidad;  
Pronóstico

## Valor pronóstico del índice de saturación de oxígeno y el test de oclusión vascular en el músculo braquiorradial de pacientes con shock séptico

### Resumen

**Objetivo:** Comparar las variables microcirculatorias estáticas y dinámicas obtenidas mediante espectroscopia cercana al infrarrojo en el músculo braquiorradial de pacientes con shock séptico y sus implicaciones pronósticas.

**Diseño:** Estudio prospectivo y observacional.

**Ámbito:** Unidad de Cuidados Intensivos.

**Pacientes:** Pacientes con shock séptico y voluntarios sanos.

**Intervenciones:** En el músculo braquiorradial de todos los sujetos se realizaron mediciones NIRS (del inglés Near Infrared Spectroscopy) durante un test de oclusión vascular.

**Variables:** Valores rSO<sub>2</sub> basal, mínimo y máximo, pendiente de desoxigenación, pendiente de reoxigenación y valor delta.

**Resultados:** Los pacientes con shock séptico (n = 35) presentaron unos valores basales de rSO<sub>2</sub> más bajos (63,8 ± 12,2 frente a 69,3 ± 3,3%; p < 0,05), una pendiente de desoxigenación y reoxigenación más lenta (-0,54 ± 0,31 frente a -0,91 ± 0,35%/s, p = 0,001; 2,67 ± 2,17 frente a 9,46 ± 3,5%/s, p < 0,001) y un delta menor (3,25 ± 5,71 frente a 15,1 ± 3,9%; p < 0,001) en comparación con los sujetos sanos (n = 20). De los pacientes con shock séptico, los no supervivientes presentaron unos valores basales de rSO<sub>2</sub> más bajos (57,0 ± 9,6 frente a 69,8 ± 11,3%; p = 0,001), de rSO<sub>2</sub> mínimo y máximo igualmente inferiores (36,0 ± 12,8 frente a 51,3 ± 14,8%; p < 0,01; 60,6 ± 10,6 frente a 73,3 ± 11,2%; p < 0,01). El rSO<sub>2</sub> basal fue un buen factor predictivo de mortalidad (AUC 0,79; IC del 95%: 0,63-0,94; p < 0,01). Los parámetros dinámicos obtenidos mediante la prueba de oclusión vascular no mejoraron los resultados.

**Conclusión:** Los pacientes con shock séptico presentan una alteración importante de la microcirculación que se puede evaluar mediante la espectroscopia cercana al infrarrojo con implicaciones pronósticas. La monitorización de la reactividad microvascular en el músculo braquiorradial mediante el test de oclusión vascular con nuestro dispositivo no parece mejorar el valor pronóstico de la rSO<sub>2</sub> basal.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## Introduction

Septic shock remains the most frequent cause of death in non-coronary intensive care units.<sup>1,2</sup> It is characterized by hemodynamic alterations associated with organ dysfunction. Although systemic oxygen transport is usually preserved after the resuscitation of septic shock, multiorgan failure frequently develops as a probable consequence of an imbalance between oxygen delivery and consumption (DO<sub>2</sub> and VO<sub>2</sub>) at tissue level. Microcirculatory dysfunction could be involved in this phenomenon.

The microcirculatory derangements caused by sepsis consist in decreased functional vascular density and heterogeneity of capillary transit-time.<sup>3-7</sup> They may persist despite the normalization of systemic hemodynamics and oxygen transport in the large blood vessels, having relevant prognostic implications. It is well known that recovery

of macrohemodynamic stability does not necessarily involve a parallel enhancement in microcirculation, organ function restoration, and a subsequent better prognosis.<sup>8-</sup>

<sup>10</sup> Therefore, some macrohaemodynamical markers such as blood pressure, cardiac output, and other systemic cardiovascular variables are not reliable predictors of the evolution of septic shock.<sup>11</sup> In contrast, the assessment of oxygen release to the peripheral tissues would better reflect the microcirculation status.

However, peripheral oxygenation depends on many different factors including the ensemble of small vessels, local blood flow, hemoglobin content and oxygen partial pressure, among others.<sup>6</sup> This complexity has meant that clinicians have not been able to assess the status of microcirculation and peripheral tissue oxygenation at the bedside until last years. Nevertheless, both can be easily approximated with Near Infrared Spectroscopy (NIRS)<sup>12</sup> through

determination of skeletal muscle oxygen tissue saturation (StO<sub>2</sub>) or skeletal muscle oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) depending on the device used. StO<sub>2</sub> is a measure of oxygen saturation in the microcirculation where oxygen is exchanged with tissue and it is usually measured in the thenar eminence. On the other hand, rSO<sub>2</sub> (“regional”) value is an index of the OxyHb present within a volume of tissue (expressed as the percentage of oxygenated hemoglobin relative to total) and it can be easily assessed in other locations.

In this regard, both have demonstrated its prognostic value in septic shock.<sup>13-18</sup> In addition to simple determination of StO<sub>2</sub>, several studies have evaluated the behavior of this variable during an ischemic challenge (vascular occlusion test, VOT) in septic shock patients.<sup>19-26</sup>

This test assesses the reactivity of small vessels and appears to improve the predictive ability of simple StO<sub>2</sub> determination.<sup>19</sup>

We have previously showed the relevance of measuring rSO<sub>2</sub> at the brachioradialis muscle as an outcome predictor in septic shock.<sup>17,18</sup> The behavior of skeletal brachioradialis rSO<sub>2</sub> in response to VOT and its relationship to mortality in such patients has not been assessed yet. We hypothesized that this test can further improve the predictive value of simple rSO<sub>2</sub> measurement in the brachioradialis muscle of septic shock patients as StO<sub>2</sub> in the thenar eminence. Accordingly, the aim of the present study was to compare the prognostic implications related to mortality of rSO<sub>2</sub> static and dynamic variables in the brachioradialis muscle of septic shock patients.

## Materials and methods

The investigation was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki for studies in humans. The study protocol was approved by the Ethics Committee at our institution, and informed consent was given by each patient or their next of kin.

## Study population

A prospective and observational study was conducted in a 30-bed Department of a medical-surgical Intensive Care Unit (ICU) at our university hospital. Consecutive patients admitted in the ICU with the diagnosis of septic shock and healthy volunteers (controls) were included in the study from June 2012 through December 2013. Severe sepsis and septic shock were defined according to these criteria established<sup>27</sup>: “a sepsis complicated by organ dysfunction” and “a sepsis-induced hypotension which persists despite adequate fluid resuscitation, and requires the administration of vasopressor agents”, respectively. The treatment for septic shock was administered by an independent clinical team and following locally adapted standards recommended by the Surviving Sepsis Campaign.<sup>1</sup> Exclusion criteria were tissue edema, upper extremity fractures, amputations, hematomas over forearms, morbid obesity (body mass index > 35 kg/m<sup>2</sup>), pregnancy, age < 18 years, diabetes requiring insulin therapy, cachexia, alcoholism, severe peripheral vascular disease, chronic renal insufficiency requiring hemodialysis, evidence of cirrhosis or immunodeficiencies.

## Study protocol

Patients were always enrolled within the first 24 h after the onset of severe sepsis, during an episode of septic shock. Information collected comprised: demographic characteristics including age and sex, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score,<sup>28</sup> the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score,<sup>29</sup> the primary site and type of infection, as well as hemodynamic and respiratory variables including heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), temperature, arterial blood gases and acid-base balance, hemoglobin concentration, norepinephrine use and dose, mechanical ventilation and PaO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>.

All patients were treated with fluid resuscitation and norepinephrine to maintain MAP above 65 mm Hg (maximum dose, 2 mg/kg/min). Fluid resuscitation was administered by a fluid bolus challenge with crystalloids to increase stroke volume and/or allow the vasopressor doses to be decreased when required. In accordance with our local guidelines, each subject was monitored through the entire process. All the NIRS parameters were studied related to ICU mortality.

## Measurements

Values of rSO<sub>2</sub> were obtained with updates every 6 s using a NIRS spectrometer (INVOS 5100C Oximeter and adult SomaSensor model SAFB-SM, Somanetics Corporation, Troy, MI, USA), coupled to a skin surface probe. The probe was placed on the medial forearm, 5 cm distal to the elbow, in the brachioradialis muscle. To ensure the validity of measurements in septic shock patients, rSO<sub>2</sub> measurements were only performed when MAP > 60 mm Hg and the vasopressor infusion rate remained unchanged for at least the preceding 2 h.

## Vascular occlusion test (VOT)

The VOT consisted in stopping the blood flow of the brachial artery by wrapping a sphygmomanometer cuff around the arm and inflating it until 200 mm Hg. Briefly, after the stabilization of the baseline NIRS signal (defined as a rSO<sub>2</sub> variation < 2% over 30 s), baseline rSO<sub>2</sub> was recorded (defined as the average of the three first values of rSO<sub>2</sub>). Afterwards, arterial inflow was stopped. After 3 min of ischemia the cuff pressure was released and arterial blood flow returned. The rSO<sub>2</sub> signal was continuously recorded through the entire procedure and until the final signal stabilization. Only one vascular occlusion test was made in every subject and all the parameters were included without known the final patient outcome.

The parameters obtained during VOT were: (1) the deoxygenation rate (DeOx), which indicates the velocity of the rSO<sub>2</sub> decrease during the ischemia and is believed to reflect the status of the local aerobic metabolism including oxygen consumption in the NIRS-assessed area<sup>30-32</sup>; (2) the reoxygenation rate, which is the velocity of the rSO<sub>2</sub> recovery following VOT, which would reflect the time required to wash out stagnant blood and it is thought to be determined by the reserve capacity and functionality of the microvascular system. In this regard we calculated the reperfusion rate in the first 12 s (slope 12 s) and in the entire reperfusion time

**Table 1** Demographics characteristics of the study groups. SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

	Septic shock (n = 35)	Survivors (n = 19)	Non-survivors (n = 16)	p <sup>a</sup>
Age (years)	68 ± 11	64 ± 11	72 ± 10	0.048
Gender				0.573
Male	17 (48.6)	9 (47.4)	8 (50)	
Female	18 (51.4)	10 (52.6)	8 (50)	
Etiology				0.372
Abdominal	13 (37.1)	6	7	
Respiratory	9 (25.7)	5	4	
Urinary tract	5 (14.3)	4	1	
Other	8 (22.9)	4	4	
SOFA	8 ± 3	7 ± 3	9 ± 2	0.210
APACHE	21 ± 7	19 ± 7	24 ± 7	0.039

Data are shown as mean ± SD or n (%).

<sup>a</sup> Differences between survivors and non-survivors.

(ReOx); (3) the difference (delta) between the baseline rSO<sub>2</sub> and its maximum value during the hyperemic phase. This variable would represent the tissue's ability to regulate local blood flow and oxygenation; (4) the lowest rSO<sub>2</sub> value at the end of the ischemic period; and (5) the highest rSO<sub>2</sub> value during the reperfusion phase.

### Statistical analysis

Sample size was calculated based on previous study.<sup>17</sup> It was estimated that the rSO<sub>2</sub> standard deviation between the survivors and non-survivors septic shock patients would be 8.5%, and a 50% of mortality was assumed. With a statistical power of 80% and an alpha error of 0.05, at least 16 patients would be needed in both survivors and non-survivors groups, to detect a difference of 1 standard deviation, considered as the lowest clinical relevance. A descriptive analysis was performed. Normal distribution of the studied variables was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov test. Discrete variables were expressed as counts (percent-age) and continuous variables as mean ± standard deviation (SD) or median (25th-75th percentiles) as appropriate. Differences between groups were assessed using a Fisher's exact test and Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test and Chi-square test, as appropriate. The signal slopes were determined by linear regression analysis. Pearson's correlation coefficient was used to assess the association between rSO<sub>2</sub> and VOT with others variables.

The predictive value of the baseline rSO<sub>2</sub> and slopes were calculated using a receiver operator characteristic curve (ROC), and the area under the curve (AUC) was also computed. A *p* < 0.05 was considered significant. Data were analyzed using the SPSS Statistics package 20 version (IBM, Armonk, NY, USA).

### Results

Thirty-five patients with septic shock (68 ± 11 years of age, 48.6% males) and twenty healthy volunteers (55 ± 8 years of age, 45% males) were finally included. Only three patients

were not included because exclusion criteria: two patients with diabetes requiring insulin therapy and one patient with chronic renal insufficiency requiring hemodialysis. The main characteristics of patients are shown in [Tables 1 and 2](#). Abdomen was the most common source of infection (37.1%), followed by community-acquired pneumonia (25.7%), urinary tract infections (14.3%) and others. Even though the differences did not reach statistical significance, non-survivors had more tachycardia, hyperlactatemia, acidosis and norepinephrine dosing compared with survivors.

### NIRS measurements

The main results obtained with NIRS are shown in [Fig. 1](#). Briefly, septic shock patients showed lower baseline rSO<sub>2</sub> compared with healthy controls (63.8 ± 12.2 vs. 69.3 ± 3.3%, *p* < 0.05). Moreover, the DeOx obtained in the ischemic phase and the ReOx slopes obtained in the reperfusion phase (total ReOx and at 12 s) were slower in septic shock patients (-0.54 ± 0.31 vs. -0.91 ± 0.35%/s, *p* = 0.001; 2.67 ± 2.17 vs. 9.46 ± 3.5%/s, *p* < 0.001; and 3.64 ± 3.32 vs. 13.15 ± 6.07%/s, *p* < 0.001). The same accounted for the delta value (3.25 ± 5.71 vs. 15.1 ± 3.9%, *p* < 0.001) being the maximum rSO<sub>2</sub> post-reperfusion greater in the control group (67.48 ± 12.55 vs. 84.45 ± 3.92, *p* < 0.001). No differences were found in the minimum rSO<sub>2</sub> between groups.

We just observed significant correlation between the SOFA score at ICU admission and DeOx slope at 12 s (-0.369, *p* = 0.034). No other correlations with significant values were observed.

### Survivors vs. non-survivors

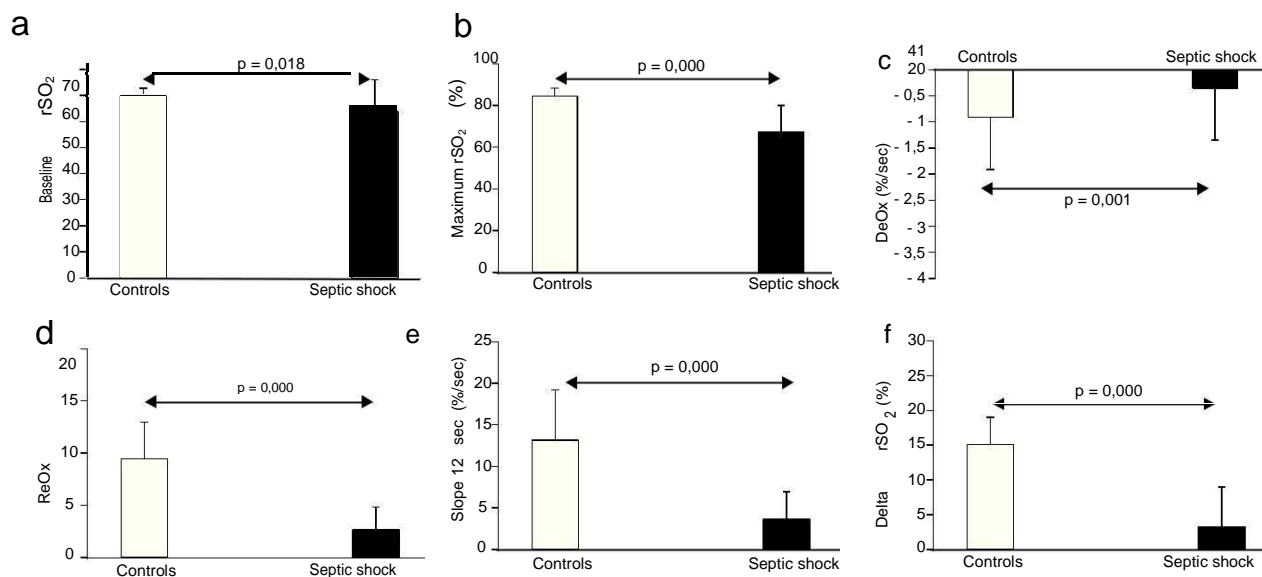
The ICU mortality in septic shock patients was 46%, and the comparison between values obtained with NIRS in survivors and non-survivors is shown in [Table 3](#). It is worth noting that baseline rSO<sub>2</sub> was significantly greater in the former group. Minimum rSO<sub>2</sub> and maximum rSO<sub>2</sub> post-reperfusion were lower in non-survivors. There were no differences in



**Table 2** Clinical characteristics of the study groups. MAP, mean arterial pressure; NE, norepinephrine; PaO<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen in arterial blood; PaCO<sub>2</sub>, partial pressure of carbon dioxide in arterial blood; BD, base deficit.

	Septic shock (n = 35)	Survivors (n = 19)	Non-survivors (n = 16)	p <sup>a</sup>
Temperature (°C)	36.0 ± 0.9	36.2 ± 0.6	35.8 ± 1.2	0.371
MAP (mm Hg)	71 ± 11	73 ± 10	70 ± 12	0.423
Heart rate (beats/min)	97 ± 20	94 ± 20	101 ± 21	0.325
NE use	35 (100)	19 (100)	16 (100)	
NE dose (mg/kg/min)	0.72 ± 0.63	0.56 ± 0.49	0.90 ± 0.74	0.134
Hemoglobin (g/dL)	10.2 ± 2.4	10.3 ± 1.9	10.0 ± 2.9	0.784
Lactate (mmol/L)	1.9 (1.4-4.6)	1.7 (1.3-3.9)	2.8 (1.7-7.2)	0.075
Mechanical ventilation	25 (43.1)	14 (56)	11 (44)	0.062
PaO <sub>2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (n = 25)	307.88 ± 143.54	339.08 ± 155.02	274.09 ± 127.82	0.263
pH	7.31 ± 0.11	7.33 ± 0.06	7.27 ± 0.14	0.329
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	107 ± 46	115 ± 54	98 ± 33	0.302
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	39 ± 14	40 ± 17	38 ± 9	0.796
Bicarbonate (mmol/L)	19 ± 5	19 ± 4	18 ± 5	0.517

Data are shown as mean ± SD, median (IR) or n (%).

<sup>a</sup> Differences between survivors and non-survivors.**Figure 1** rSO<sub>2</sub> curve variables in septic shock patients (n = 35) and healthy volunteers (n = 20). (a) Baseline rSO<sub>2</sub>; (b) maximum rSO<sub>2</sub> during the reperfusion; (c) deoxygenation rate; (d) reoxygenation rate; (e) slope in the firsts 12 s; (f) difference between baseline rSO<sub>2</sub> and its maximum value.**Table 3** rSO<sub>2</sub> curve variables in survivors (n = 19) and non-survivors (n = 16). Minimum rSO<sub>2</sub>, minimum rSO<sub>2</sub> post-ischemia; Maximum rSO<sub>2</sub>, maximum rSO<sub>2</sub> during the reperfusion; DeOx, deoxygenation rate; ReOx, reoxygenation rate; Slope 12 s, slope in the firsts 12 s; Delta rSO<sub>2</sub>, difference between baseline rSO<sub>2</sub> and its maximum value.

	Healthy volunteers (n = 20)	Survivors (n = 19)	Non-survivors (n = 16)	p <sup>a</sup>
Baseline rSO <sub>2</sub> (%)	69.35 ± 3.36	69.83 ± 11.33	57.06 ± 9.65	0.001
Minimum rSO <sub>2</sub> (%)	41.55 ± 8.89	51.31 ± 14.83	36.06 ± 12.87	0.003
Maximum rSO <sub>2</sub> (%)	84.45 ± 3.92	73.26 ± 11.27	60.62 ± 10.60	0.002
DeOx (%/s)	-0.91 ± -0.35	-0.48 ± -0.25	-0.62 ± -0.37	0.211
ReOx (%/s)	9.46 ± 3.50	2.56 ± 2.11	2.8 ± 2.31	0.760
Slope 12 s (%/s)	13.15 ± 6.07	4.10 ± 3.66	3.09 ± 2.88	0.777
Delta rSO <sub>2</sub>	15.10 ± 3.90	3.00 ± 5.74	3.56 ± 5.85	0.368

Data are shown as mean ± SD.

<sup>a</sup> Differences between survivors and non-survivors.



**Table 4** Discriminative power of rSO<sub>2</sub> and other VOT-derived variables relate to mortality in septic shock patients.

	Area under the ROC curve	95% Confidence intervals	p
Baseline rSO <sub>2</sub>	0.790	0.637-0.943	0.004
DeOx	0.641	0.447-0.834	0.162
ReOx	0.477	0.281-0.673	0.817
Slope 12 s	0.577	0.385-0.769	0.436
Delta rSO <sub>2</sub>	0.452	0.250-0.655	0.631

any of the slopes neither in the delta value between two groups.

Finally, the baseline rSO<sub>2</sub> ROC curve confirmed a good discriminatory power for mortality (Table 4). In contrast, none of the dynamic parameters obtained with the VOT showed a significant AUC value (Table 3). The baseline rSO<sub>2</sub> cutoff value of 60% showed a sensitivity of 83%.

## Discussion

The study suggests that among septic shock patients, baseline rSO<sub>2</sub> differed between survivors and non-survivors and was able to predict mortality. On the contrary and against our hypothesis, dynamic variables obtained with our device did not differ between survivors and non-survivors. To our knowledge this prospective study is the first to assess the microcirculatory dysfunction in this muscle after an ischemic challenge and to study its association with mortality.

Although NIRS rSO<sub>2</sub> is a measure of muscle tissue oxygenation and not a direct marker of microcirculatory perfusion, it permits the quantification of the microcirculatory dysfunction.<sup>32</sup> NIRS during a VOT might give additional information about local VO<sub>2</sub>, reactive hyperemia, and microcirculation recruitment and it seems to be sensitive to the progress and outcome of sepsis in clinical illness.<sup>19,20,25,26</sup>

Several studies have assessed the microvascular reactivity in the thenar eminence in sepsis with other NIRS devices.<sup>13,15,16,19-26</sup> Most of them found differences in the

baseline StO<sub>2</sub> between septic patients and healthy volunteers.<sup>13,15,16,19-21,24,26</sup> In this sense, Leone et al.<sup>13</sup> found that StO<sub>2</sub> static values were significantly lower in the non-survivors than in survivors septic shock patients. In contrast, some of them<sup>22,23,25</sup> did not show differences between both groups. However, in these studies dynamic NIRS improved the discrimination power between normal and abnormal states of microcirculation. Furthermore, a recent meta-analysis that included twenty articles dealing with the prognostic implications of StO<sub>2</sub>, showed that the static value is lower in septic patients than in control subjects.<sup>14</sup>

Our group have recently demonstrated that in septic shock throughout the first 24 h after ICU admission, the patients with brachioradialis skeletal muscle rSO<sub>2</sub> < 60% had significantly greater mortality than patients with rSO<sub>2</sub> > 60% in the same location.<sup>17</sup> Accordingly to these data, in the present study we confirm that brachioradialis baseline rSO<sub>2</sub> is a good prognostic predictor in this group of patients and that the cut-off value of 60% presents a good sensitivity for mortality prediction. Furthermore, in this study we improved the methodology of our previous work using a dynamic test.

Most of the studies that analyze the association between static and dynamic NIRS variables and mortality in septic shock patients were conducted in the thenar eminence with other NIRS devices. In one hand, in these studies static thenar StO<sub>2</sub> was variably reported as associated<sup>13,14</sup> or not associated<sup>19,20,25</sup> with mortality. On the other hand, some of these studies demonstrated that the recovery slope outperformed the other NIRS-derived variables because it was more strongly associated with organ dysfunction and mortality.<sup>19,20,25</sup>

In this sense, Creteur et al.<sup>19</sup> showed a significant association between a reduced reperfusion slope after VOT and mortality in septic shock patients while there were no differences in the static parameters between patients and control subjects neither in mortality. Payen et al.<sup>20</sup> also showed a depressed reperfusion slope in non-survivors septic shock patients compared with survivors with a significant ROC curve for the prediction of mortality. They also showed a lower static StO<sub>2</sub> in patients than in healthy subjects but without any difference between survivors and non-survivors. In the same way, Shapiro et al.<sup>25</sup> observed that baseline StO<sub>2</sub> did not discriminate between septic shock patients and control subjects, while the deoxygenation and recovery slope distinguish them. Non-survivors presented slower slopes than survivors with a relevant ROC curve.

Mesquida et al.<sup>26</sup> also reported that in a population of septic shock patients impaired DeOx was associated with no improvement in organ failures after 24 h. They did not find differences in baseline StO<sub>2</sub> between SOFA improvers and SOFA non-improvers patients.

Finally, Neto et al.<sup>14</sup> in the meta-analysis above mentioned, concluded that static StO<sub>2</sub> distinguish between survivors and non-survivors septic shock patients, just like reoxygenation slope.

More recently, different groups have evaluated the microcirculation by NIRS in other locations in order to find better anatomic sites with different results.<sup>15-18</sup>

Ait-Oufella et al.<sup>15</sup> evaluated the prognostic value of StO<sub>2</sub> measured around the knee in septic shock patients and compared it with thenar eminence StO<sub>2</sub>. They concluded that after initial septic shock resuscitation, StO<sub>2</sub> measured around the knee is a strong predictive factor of 14-day mortality. In the same way, Colin et al.<sup>16</sup> demonstrated that masseter and deltoid StO<sub>2</sub>, but not thenar StO<sub>2</sub> were strong predictors of 28-day mortality.

We recently have assessed and compared rSO<sub>2</sub> obtained simultaneously in two different muscles, brachioradialis and deltoid.<sup>18</sup> Our results showed that both measurements present a strong correlation and adequate consistency and both muscles also showed consistent discriminatory power for mortality.

Our present results are in accordance with these data, showing that static rSO<sub>2</sub> measurements in the brachioradialis muscle are good predictors of mortality. Although some articles showed that dynamic tests improve the prognostic value of the static parameters in the thenar eminence, our results show that VOT test in brachioradialis muscle of septic shock patients is not better to assess the microcirculatory alterations. Static NIRS data in this location is easier to obtain and better mortality predictor than dynamic parameters. However, it has to be taken into account that the studies without differences in dynamic tests between survivors and non-survivors included a small sample size. Future studies with a large number of patients will be necessary to elucidate this debate.

Although skeletal muscle StO<sub>2</sub> may be equivalent to rSO<sub>2</sub>, they are obtained with different devices and the values are calculated with different algorithms. For this reason it is difficult to compare both parameters between them. However, further studies will be necessary to compare the prognostic value of the static NIRS measurements in the thenar eminence and in the other muscles. Muscle myofiber composition, oxygen consumption and metabolism may differ between these muscles and it may contribute to these differences. In addition, thenar muscle may be more influenced by abnormal peripheral perfusion than the other territories,<sup>33</sup> a major confounder in assessing StO<sub>2</sub>.<sup>34</sup>

In other way and in contrast with the reported in the literature, we did not found differences in SOFA Score at admission between survivors and non-survivors due to the small sample size. Even though some differences did not reach statistical significance, non-survivors patients had more tachycardia, hyperlactatemia and norepinephrine dosing. These results are in accordance with Edul et al.<sup>35</sup> who recently demonstrated the association of microcirculatory alterations with these three variables in septic shock patients.

This study and the NIRS technology have some limitations that should be taken into account. First of all, the methodologies for assessing the microcirculation by NIRS are very inconsistent in the literature, and consequently, results vary from study to study, making data comparison difficult and potentially inadequate. Two major aspects concerning the inconsistent methodology are measurement site and probe spacing. The measurement site is important because differences may exist in the sensitivity of muscle groups and/or other anatomical structures to the VOT during health and/or pathophysiological conditions. Probe spacing, on the other hand, will determine the depth of measurement within the respective muscle group. To address these issues, Bezemer et al.<sup>36</sup> demonstrated in healthy subjects that although not apparent at baseline, the probe spacing and measurement site significantly influenced VOT-derived StO<sub>2</sub> variables. In addition, the optimal way of performing VOT is a matter of debate.<sup>37,38</sup> Second, we have assessed microvascular dysfunction within the firsts 24 h of the septic shock diagnosis, but the time of measurement also varies between the different studies and it could be a confounding factor. Further studies will be necessary to check the utility of NIRS parameters along the time and their changes with the treatment. Third, to our knowledge, this is the first study that evaluates every NIRS-derived variable in the braquioradialis muscle. Although increased thickness of the subcutaneous layer due

to edema may reduce the muscle layer assessed, this was not a major problem in our study, since the tissue edema was not an exclusion criteria. In any case, we evaluated the NIRS variables in the early phase of septic shock before the development of significant edema.

We conclude that baseline rSO<sub>2</sub> obtained at the braquio-radialis muscle is a good predictor of mortality in septic shock. In our population, VOT-derived variables in this muscle does not seem to improve the prognostic value of the static parameters. Future studies will be necessary to confirm our results and to evaluate the usefulness of these parameters to evaluate the microcirculatory response to treatment.

## Conflicts of interest

None.

## Acknowledgments

We are thankful to Sergi Mojal from Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM) for his statistical support.

## References

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2012;41:580-637.
2. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51.
3. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Micro-vascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
4. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O<sub>2</sub> extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H156-64.
5. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donatello K, Vincent JL. Patho-physiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5:73-9.
6. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9:S13-9.
7. Den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK, Brugts JJ, Ince C, Spronk PE, et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008;51:161-70.
8. 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;32:1825-31.
9. Bateman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9:S27-32.
10. Top APC, Ince C, De Meij N, Van Dijk M, Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med.* 2011;39:8-13.
11. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract.* 2013;2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892710>. Article ID 892710, 8 pp.
12. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011;23:341-51.
13. Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, et al. Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in

- survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiol*. 2009;111:366-71.
14. Neto AS, Moura Pereira VG, Manetta JA, Esposito DC, Schultz MJ. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:226-33.
  15. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, Galbois A, Bourcier S, Baudel JL, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med*. 2012;38:976-83.
  16. Colin G, Nardi O, Polito A, Aboab J, Maxime V, Clair B, et al. Mas-seter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40:435-40.
  17. Rodriguez A, Lisboa T, Martin-Loeches I, Diaz E, Trefler S, Restrepo MI, et al. Mortality and regional oxygen saturation index in septic shock patients: a pilot study. *J Trauma*. 2011;70:1145-52.
  18. Rodriguez A, Claverias L, Marin J, Magret M, Rosich S, Bodi M, et al. Regional oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) in brachioradialis and deltoid muscle: correlation and prognosis in patients with respiratory sepsis. *Med Intensiva*. 2015;39:68-75.
  19. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1549-56.
  20. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoi-sel C, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*. 2009;13 Suppl. 5:S6.
  21. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007;27:348-53.
  22. Pareznik R, Knezevic, Yoga G, Podbregar M. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:87-92.
  23. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H1065-71.
  24. Vorwerk C, Coats TJ. The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Emerg Med J*. 2012;29:699-703.
  25. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, O'Connor J, Najjarro G, Singh S, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care*. 2011;15:R223.
  26. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2012;38:592-7.
  27. Levi MM, Fink MP, Marschall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
  28. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
  29. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendoc, a A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-10.
  30. Bouschel R, Pott F, Madsen P, Radegran G, Nowak M, Quistorff B, et al. Muscle metabolism from near infrared spectroscopy during rhythmic handgrip in humans. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;79:41-8.
  31. Colier WN, Meeuwse IB, Degens H, Oeseburg B. Determination of oxygen consumption in muscle during exercise using near infrared spectroscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;107:151-5.
  32. De Blasi RA, Cope M, Elwell C, Safoue F, Ferrari M. Non-invasive measurement of human forearm oxygen consumption by near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1993;67:20-5.
  33. Annane D. Thenar StO<sub>2</sub> monitoring: noninvasive does not mean simple or accurate! *Crit Care Med*. 2011;39:1828-9.
  34. Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijin E, Lesaffre E, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39:1649-54.
  35. Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40:1443-8.
  36. Bezemer R, Lima A, Myers D, Klijin E, Heger M, Goedhart PT, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care*. 2009;13 Suppl. 5:S4.
  37. Lipcsey M, Woinarski N, Bellomo R. Near-infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care*. 2012;2:11.
  38. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul JL. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med*. 2011;39:695-701.

### OBJETIVO 3

En el tercer trabajo se incluyeron 40 pacientes consecutivos que ingresaron en UCI por NAC grave. Los resultados de este trabajo mostraron que en estos pacientes, la presencia de un valor de  $rSO_2$  bajo ( $<60\%$ ) tanto al ingreso como tras 24 horas de resucitación y tratamiento, se asociaba con un peor pronóstico.

Los pacientes con  $rSO_2$  bajo ( $rSO_2 < 60\%$ ), presentaron una mortalidad mayor que aquellos con  $rSO_2 \geq 60\%$ , con un OR 6.25 (IC 95% 1-39.4,  $p=0.001$ ). Al estudiar la mortalidad en el tiempo mediante análisis multivariado de regresión de Cox se confirmó esta asociación, tanto al ingreso ( $rSO_2 < 60\%$  al ingreso, HR 8.99, IC 95% 1.05-76.8,  $p=0.045$ ) como a las 24 horas ( $rSO_2 < 60\%$  a las 24h, HR 13.18, IC 95% 1.52-113.6,  $p=0.019$ ).

Diferenciamos tres grupos de pacientes en cuanto a la variación que presentaron en el valor de  $rSO_2$  en las primeras 24 horas: no respondedores (el valores de  $rSO_2$  no mejoró o empeoró), parcialmente respondedores (el valor de  $rSO_2$  mejoraba pero no superaba el 60%) y respondedores (el valor de  $rSO_2$  mejoraba y superaba el 60%). Los no respondedores y parcialmente respondedores presentaron mayor mortalidad respecto a los respondedores (OR=18.7, IC 95% 1.17-625.6, log rank =5.99,  $P=0.05$ ).

El  $rSO_2$  en los pacientes con shock fue significativamente menor al ingreso (59%, DE 10.7 vs 67%, DE 8.9,  $p<0.001$ ) y a las 24 horas (61%, DE 11.5 vs 72%, DE 10.6,  $p<0.009$ ) respecto a los pacientes que no lo presentaron. A pesar de lo que se podría esperar, el valor de  $rSO_2$  al ingreso ( $r=0.19$ ,  $p=0.9$ ) y a las 24 horas ( $r=0.07$ ,  $p=0.68$ ) no se correlacionó con la tensión arterial media (TAM), ni las dosis de noradrenalina recibidas al ingreso ( $r=0.11$ ,  $p=0.67$ ) o a las 24 horas ( $r=-0.46$ ,  $p=0.06$ ), sugiriendo que las alteraciones microcirculatorias pueden aparecer de forma más precoz que las alteraciones en las variables macrohemodinámicas, y su alteración se puede prolongar en el tiempo a pesar de que las otras variables clásicas se hayan normalizado.

Por último, se determinó el poder discriminatorio para mortalidad de diferentes variables mediante curvas ROC, y el valor de  $rSO_2$  tanto al ingreso (AUROC 0.84, IC 0.626-1.057,  $p=0.004$ ); como a las 24 horas (AUROC 0.86, IC 95% 0.646-1.075,  $p=0.002$ ) fueron las variables que presentaron la mejor área bajo la curva.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

RESEARCH

Open Access



# The prognostic value of muscle regional oxygen saturation index in severe community-acquired pneumonia: a prospective observational study

Laura Claverias<sup>1,2\*</sup>, Michael Marí<sup>1</sup>, Judith Marín-Corral<sup>1</sup>, Mónica Magret<sup>1</sup>, Sandra Trefler<sup>1,2</sup>, María Bodí<sup>1,2</sup>, Antonio García-España<sup>2</sup>, Juan Carlos Yébenes<sup>5</sup>, Sergi Pascual<sup>3,4</sup>, Joaquim Gea<sup>3,4</sup> and Alejandro Rodríguez<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** Community-acquired pneumonia (CAP) mortality exceeds 20 % in critical care patients despite appropriate antibiotic therapy. Regional tissue oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) measured with near-infrared spectroscopy (NIRS) might facilitate early detection for patients at risk of serious complications. Our objectives were to determine the relationship between early determination of rSO<sub>2</sub> and mortality and to compare discrimination power for mortality of rSO<sub>2</sub> and other resuscitation variables in critically ill CAP patients.

**Methods:** This is a prospective observational study. Patients with CAP were enrolled within 6 h to intensive care admission. Demographics and clinical variables were recorded. rSO<sub>2</sub> was determined using NIRS in brachioradialis muscle. All variables were determined at baseline and 24 h after admission.

**Results:** Forty patients were enrolled. Fourteen patients (35 %) had a baseline rSO<sub>2</sub> < 60 % and 7 of them died (50 %). Only 1 of 26 (3.8 %) patients with rSO<sub>2</sub> ≥ 60 % died (p = 0.007). The area under ROC curve (AUROC) showed consistent mortality discrimination at baseline (0.84, p = 0.03) and at 24 h (0.86, p = 0.006) for rSO<sub>2</sub> values. Cox regression analysis showed that “low” rSO<sub>2</sub> at ICU admission (hazard ratio (HR) = 8.99; 95 % confidence interval (CI) 1.05–76.8; p = 0.045) and “low” rSO<sub>2</sub> at 24 h (HR = 13.18; 95 % CI 1.52–113.6; p = 0.019) were variables independently associated with mortality. In contrast, other variables such as Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score (HR = 1.09; 95 % CI 0.99–1.19; p = 0.052) were not associated with mortality.

**Conclusions:** Our findings suggest that forearm skeletal muscle rSO<sub>2</sub> differs in patients with severe CAP according to outcome and might be an early prognosis tool.

**Keywords:** Community-acquired pneumonia, Sepsis, Septic shock, Microcirculation, Near-infrared spectroscopy

## Background

Community-acquired pneumonia (CAP) is an important cause of morbidity, mortality and increased health-care costs [1–3]. CAP is considered severe when admission to the intensive care unit (ICU) is needed due to respiratory distress or septic shock and occurs in about 9–16 % of hospitalized patients [4, 5]. In patients with severe

CAP, mortality rates ranged from 20 to 50 % according to the presence of shock, the accuracy of process of care, need for mechanical ventilation and underlying diseases [1–9]. Prompt initiation of appropriate antibiotic therapy and adequate resuscitation are recommended as it potentially benefits patients' prognosis [10, 11]. However, the mortality rate in immunocompetent patients admitted to the ICU by CAP with appropriate antibiotic therapy exceeds 20 % [3] suggesting that antibiotics alone are not enough.

Microvascular alterations are recognized as a key characteristic contributing to organ dysfunction and death in

\* Correspondence: Lauraclaverias@gmail.com

<sup>1</sup> Joan XXIII University Hospital, Critical Care Department, IISPV/URV, Carrer Dr. Mallafrè Guasch 4, 43007, Tarragona, Spain

<sup>2</sup> Research Unit, Joan XXIII University Hospital, IISPV/URV, Tarragona, Spain Full list of author information is available at the end of the article





patients with sepsis [12–14]. Microvascular dysfunction leads to reduced oxygen delivery and extraction, causing heterogeneous and deficient tissue oxygenation, which is associated with adverse clinical outcome.

Global hemodynamic and metabolic parameters are used in current practice as resuscitation endpoints in severe sepsis and septic shock [11]. However, normalization of relevant variables such as mean arterial pressure (MAP), central venous pressure (CVP), cardiac output (CO) or serum lactate is not enough to define oxygenation status and aerobic metabolism in peripheral tissues [15–21]. Increasing evidence suggests that regional oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) determined by near-infrared spectroscopy (NIRS) might allow early detection of patients at risk of serious complications and have prognostic implications [17, 18].

We hypothesized that brachioradialis muscle rSO<sub>2</sub> could reflect the prognosis in patients with severe CAP.

## Methods

### Ethics, consent and permissions

The study was performed from January 2011 to December 2013 in a 30-bed medical-surgical ICU in a tertiary university hospital. It was a prospective single centre, observational clinical study. The investigation was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Joan XXIII University Hospital Ethics Committee (MICRO2 20/2010), and informed consent was given by each patient or their next of kin.

### Study population

Consecutive adult patients with severe CAP requiring admission to the ICU were enrolled. The diagnosis of CAP was based on (a) the detection of a new and persistent pulmonary infiltrate for which there is no other explanation and at least two of the following clinical criteria:

(1) fever or hypothermia (temperature  $>38$  or  $<35.5$  °C); (2) leucopenia or leukocytosis (white blood cells  $\leq 4 \times 10^9/L^{-1}$  or  $\geq 12 \times 10^9/L^{-1}$ ) or (3) purulent respiratory secretions and (b) acquisition of the infection outside a hospital, long-term care facility or nursing home [22]. Patients were admitted to the ICU if they presented at least one of following criteria: signs and symptoms of respiratory failure (respiratory rate  $>30$ /min, accessory musculature utilization, low SpO<sub>2</sub> despite oxygen supplementation), needed mechanical ventilation, or presented with criteria of severe sepsis or septic shock. All patients admitted to the ICU were considered to present severe CAP. We decided to include only CAP patients in order to obtain a homogeneous population of patients to increase the internal validity of the study.

We excluded (a) patients  $<18$  years old; (b) immunosuppression, defined as any primary immunodeficiency

or immunodeficiency secondary to HIV infection, active malignancies, radiation treatment or use of cytotoxic drugs, or steroids drugs (daily doses  $>40$  mg of prednisolone or equivalent for  $>2$  weeks), immunological disease, solid organ transplant and haematological disease; (c) hospital-acquired pneumonia or health-care-associated pneumonia; (d) morbid obesity (body mass index  $>30$  kg/m<sup>2</sup>); (e) clinical edema and (f) injuries in forearms.

### Study protocol

Patients were enrolled at ICU admission. Information collected included demographic characteristics, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score [23], Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [24] and global hemodynamic variables as heart rate (HR), CVP, MAP and mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) when possible. Serum lactate and base deficit were obtained as markers of resuscitation and were determined at baseline and 24 h after ICU admission. The patients were treated with fluid administration and vasopressor therapy as required, according to the local guidelines adapted from Surviving Sepsis Campaign guidelines [11]. Patients were monitored at ICU admission using a central venous pressure (CVP) or echocardiography depending on the attending physician's decision. Resuscitation was guided using CVP or echocardiography-derived parameters, and if advanced hemodynamic monitoring was needed, a pulmonary artery catheter was inserted. Fluid resuscitation was administered by fluid bolus challenge with crystalloids and/or artificial colloids, targeting a CVP 8–12 mmHg or if the patient showed  $>20$  % collapsibility of the inferior cava vein during inspiration in ventilated patients ( $>50$  % collapsibility in patients in spontaneous ventilation). When fluid administration was not enough to improve the patient's hemodynamic status, the vasopressor agent of choice was norepinephrine titrated to the  $2$  µg/kg/min maximum dose to maintain the MAP  $>65$  mmHg. Shock was defined as the need for vasopressors for  $>4$  h after fluid replacement [8]. In accordance with our local guidelines, all patients were treated with antibiotic combination therapy (ceftriaxone plus macrolide) for CAP. All patients were evaluated during the first 24 h after ICU admission. We recorded if, at the time of admission, patients met major criteria according to the American Thoracic Society (need of mechanical ventilation or shock) [25]. Treatment was administered by an independent physician team that was blinded for rSO<sub>2</sub> values. Patients were followed up for outcome data until ICU discharge or ICU death.

### Regional oxygen saturation index (rSO<sub>2</sub>) measurements

A probe somasensor was placed on the medial forearm (brachioradialis muscle) at a distance 5 cm distal to the elbow of each subject to obtain skeletal muscle rSO<sub>2</sub>

measurement as described elsewhere [17, 18]. Measurements were obtained using a commercially available NIRS spectrometry system INVOS 5100C oximeter (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA), with a non-sterile and disposable skin surface probe. This system functions with two NIRS probes, one with 30-mm and the other with 40-mm spacing between NIR light send and receive optical fibre tips. The 30-mm signal is sub-tracted from the 40-mm signal, with the intention of subtracting the skin and subcutaneous fat layer artefact from the underlying skeletal muscle. For all patients, rSO<sub>2</sub> was recorded at baseline and at 24 h. NIRS data was not used in patients' management. According to our previous data [17, 18], we defined a threshold in <60 % as a "low rSO<sub>2</sub>".

#### Primary and secondary outcomes

The main objective of this study was to determine the relationship between early brachioradialis rSO<sub>2</sub> values and mortality. Secondary outcomes were to compare the discrimination power for ICU mortality of brachioradialis rSO<sub>2</sub> with standard variables of resuscitation and to evaluate the patients' evolution according to the variation of rSO<sub>2</sub> in the first 24 h.

#### Statistical analysis

Discrete variables are expressed as counts (percentage) and continuous variables as means and standard deviations or medians within the 25th to 75th interquartile range (IQR). For demographic and clinical characteristics of the patients, differences between groups were assessed using the chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables and the Student t test, Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test for continuous variables. Pearson's correlation coefficient was used to assess the association between continuous variables. The concordance of the values obtained for different correlations was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC), based on the model of analysis of variance for repeated measures by the process reliability. Cumulative survival was assessed using Kaplan-Meier plot. Cox regression analysis was performed to determine which variables were independently associated with mortality. We included the variables that showed a significant association with mortality in the univariate analysis as covariables in the model: APACHE II score, rSO<sub>2</sub> value, presence of shock and need for mechanical ventilation. The predictive values for skeletal rSO<sub>2</sub> and the other variables of resuscitation were calculated using a receiver operator characteristic (ROC) curve, and the area under ROC curve (AUROC) was computed. The ROC graph was a plot of all the sensibility/specificity pairs resulting from continuously varying the decision threshold over the entire range of results observed. Data analysis was

made using SPSS for Windows 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). For all analyses,  $p < 0.05$  was considered significant.

#### Results

Forty patients with severe CAP were enrolled. Median APACHE II score and SOFA score were 17.0 (IQR = 12–21) and 4.0 (IQR = 3–5) points respectively, with an overall ICU mortality of 20 %. Additional demo-graphics, baseline and 24 h hemodynamic and bio-chemical data with simultaneous measurements of skeletal muscle rSO<sub>2</sub> are shown in Table 1.

Non-survivors had higher APACHE II score, greater need for invasive mechanical ventilation and higher frequency of septic shock compared to survivors. All non-survivors had major ATS criteria.

We found no significant differences in hemodynamic and biochemical data according to evolution. Brachioradialis rSO<sub>2</sub> was the only variable associated with mortality at admission and at 24 h. Twenty-two patients (55 %) had shock at admission. Shock patients had lower rSO<sub>2</sub> at baseline (59 % [SD 10.7] vs. 67 % [SD 8.9],  $p < 0.001$ ) and at 24 h (61 % [SD 11.5] vs. 72 % [SD 10.6],  $p < 0.009$ ) than patients without shock. However, we observed no significant correlation neither between MAP and rSO<sub>2</sub> at baseline ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.90$ ) and at 24 h ( $r = 0.07$ ,  $p = 0.68$ ) nor with rSO<sub>2</sub> and norepinephrine doses at baseline ( $r = 0.11$ ,  $p = 0.67$ ) and at 24 h ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.06$ ). In contrast, serum lactate at 24 h showed a weak but significant correlation with rSO<sub>2</sub> at 24 h ( $r = 0.66$ ,  $p = 0.001$ ). In all cases, the concordance was poor and it was not significant. A central venous catheter for CVP measurement was inserted in 22 patients, the rest of them were monitored using echocardiography-derived parameters. SvO<sub>2</sub> was available in only 11 (27, 5 %) patients. SvO<sub>2</sub> values were 76 and 70 % at baseline and at 24 h, respectively. We observed no significant correlation between rSO<sub>2</sub> and SvO<sub>2</sub> at any time of the study (data not shown).

Patients with baseline "low rSO<sub>2</sub>" had a significantly higher ICU mortality rate than patients with rSO<sub>2</sub>  $\geq 60$  % (Fig. 1). Fourteen patients (35 %) had a baseline skeletal muscle rSO<sub>2</sub> < 60 %, and seven of them (50 %) died. In contrast, only one patient (3.8 %) with rSO<sub>2</sub>  $\geq 60$  % died ( $p = 0.001$ ). This represents more than sixfold increase in the risk of death (OR 6, 25; 95 % CI 1.0–39.4) despite similar levels of severity of illness and resuscitation variables (Table 2). We differentiate patients according to variation of the value of rSO<sub>2</sub> from ICU admission to 24 h later. Three types of trends were observed: (1) a group of patients which showed no improvement or a decrease in rSO<sub>2</sub> value (no responders); (2) other group which showed an improvement in rSO<sub>2</sub> value to reach rSO<sub>2</sub> of >60 % at 24 h (responders); and (3) a group of patients in which the rSO<sub>2</sub> value improved but did not reach >60 % at 24 h (partially responders). We observed different outcomes



Table 1 Clinical characteristics, hemodynamic variables and biochemical data with simultaneous measurements of skeletal muscle rSO<sub>2</sub> of 40 patients included

Variable	Overall (n = 40)	Survivors (n = 32)	Non-survivors (n = 8)
<b>Demographic data</b>			
Age (years), mean (SD)	55.5 (15.9)	53 (16.4)	65 (9.8)*
Male, n (%)	27 (67.5)	21 (65.6)	6 (75.0)
<b>Severity of illness</b>			
APACHE II score at day 1, median (IQR 25–75)	17 (12–21)	16 (12–20)	22 (18–34)**
SOFA score at day 1, median (IQR 25–75)	4 (3–5)	4 (3–5)	4 (3–8)
Major ATS criteria, median (IQR 25–75)	28 (70)	20 (62.5)	8 (100)**
Invasive mechanical ventilation, n (%)	21 (52.5)	13 (40.6)	8 (100)***
Severe sepsis, n (%)	18 (44.5)	17 (53.1)	1 (12.5)
Septic shock, n (%)	22 (55.5)	15 (46.9)	7 (87.5)*
<b>Mean comorbidities, n (%)</b>			
Tobacco use	3 (8.6)	3 (10.7)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (33.3)	10 (34.3)	2 (28.6)
Cardiac disease	8 (20)	6 (18.7)	2 (28.6)
Diabetes mellitus	7 (20)	5 (17.9)	2 (28.6)
Severe liver disease	1 (2.9)	0	1 (14.3)
<b>Hemodynamic data, median (IQR 25–75)</b>			
Heart rate, b/min	105 (86–114)	105 (87–114)	105 (85–113)
Heart rate at 24 h	90 (77–100)	92 (79–103)	85 (70–99)
Mean arterial pressure, mmHg	79 (71–94)	78 (72–98)	80 (69–88)
Mean arterial pressure at 24 h	79 (70–93)	76 (70–96)	79 (71–90)
Central venous pressure, mmHg	11 (9–15)	11 (8–15)	11 (10–14)
Central venous pressure at 24 h	13 (13–16)	11 (7–16)	14 (12–15)
Mixed venous oxygen saturation, % <sup>a</sup>	76 (70–79)	76 (69–79)	74 (74)
Mixed venous oxygen saturation at 24 h <sup>a</sup>	70 (68–83)	70 (68–80)	80 (70–91)
<b>Biochemical data, mean (SD)</b>			
Baseline serum lactate, mM/L	3.0 (3.1)	2.5 (1.6)	4.8 (6.1)
Serum lactate at 24 h	2.0 (2.2)	1.4 (0.6)	3.9 (4.0)
Baseline base deficit	-3.5 (5.2)	-3.6 (5.4)	-2.7 (4.3)
Base deficit at 24 h	-2.3 (4.1)	-1.9 (4.1)	-3.4 (4.2)
Baseline haemoglobin levels, mg %	11.9 (1.8)	12.1 (1.9)	11.2 (1.1)
Haemoglobin levels at 24 h	10.6 (1.7)	10.6 (1.9)	10.4 (1.1)
Baseline serum glucose, mg %	166 (74.7)	158 (75.3)	197 (66.8)
Serum glucose at 24 h	152 (75.6)	144 (79.4)	177 (58.7)
Baseline arterial pH	7.34 (0.1)	7.40 (0.1)	7.34 (0.3)
Arterial pH at 24 h	7.36 (0.07)	7.30 (0.07)	7.32 (0.1)
Baseline serum creatinine, mg %	1.40 (0.9)	1.38 (1.03)	1.41 (0.8)
Serum creatinine at 24 h	1.1 (0.59)	0.9 (0.4)	1.5 (0.9)
<b>rSO<sub>2</sub> brachioradialis</b>			
Baseline rSO <sub>2</sub> , mean (SD)	62.9 (10.7)	68 (61–72)	46 (43–57)***
rSO <sub>2</sub> at 24 h, mean (SD)	65.4 (12.3)	69 (60–76)	52 (41–57)***
Baseline rSO <sub>2</sub> < 60, n (%)	14 (35)	7 (21.9)	7 (87.5)***
rSO <sub>2</sub> < 60 at 24 h, n (%)	6 (15.8)	4 (12.5)	7 (87.5)***

Table 1 Clinical characteristics, hemodynamic variables and biochemical data with simultaneous measurements of skeletal muscle rSO<sub>2</sub> of 40 patients included (Continued)

Therapy, mean (SD)			
Norepinephrine at baseline µg/kg/min	0.35 (0.26)	0.40 (0.14)	0.29 (0.36)
Norepinephrine at 24 h, µg/kg/min	0.35 (0.29)	0.22 (0.28)	0.52 (0.23)*
Fluid balance at 24 h, mL	1650 (1350)	1470 (800)	2300 (2500)
ICU length of stay			
Median IQR 25–75 %	18 (11–30)	18 (11–31)	24 (8–30)

SD standard deviation, IQR interquartile range, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, ATS American Thoracic Society, rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation index  
 For survivors vs. non-survivors comparison \*p = 0.01; \*\*p < 0.05; \*\*\*p < 0.001<sup>a</sup> Only 11 patients

according to initial rSO<sub>2</sub> variation with a higher mortality rate in “no responders” (n = 3/7, 42.9 %) and “partially responders” (n = 3/7, 42.9 %) patients than “responder patients” (n = 1/26, 3.8 %, p < 0.005) with an OR = 18.7, 95 % CI 1.17–625.6 and a log rank = 5.99, p = 0.05 (Fig. 2). In addition, we performed a Cox regression analysis to determine if rSO<sub>2</sub> < 60 % was associated with mortality. The regression analysis showed that “low” rSO<sub>2</sub> at ICU admission (hazard ratio (HR) = 8.99; 95 % CI 1.05–76.8; p = 0.045) and “low” rSO<sub>2</sub> at 24 h (HR = 13.18; 95 % CI 1.52–113.6; p = 0.019) were variables independently associated with mortality. In contrast, APACHE II score (HR = 1.09; 95 % CI 0.99–1.19; p = 0.052) was not associated with mortality (Table 3).

Finally, the discriminatory ability of each variable for ICU mortality was measured using the area under ROC curves (AUC). The AUC showed consistent mortality discrimination at baseline (0.84; 95 % CI 0.626–1.057,

p = 0.004) and at 24 h (0.86; 95 % CI 0.646–1.075, p = 0.002) for rSO<sub>2</sub> values, better than other resuscitation variables (Table 4).

### Discussion

The main finding of our study is that in a population of patients with severe CAP, an early value of skeletal muscle rSO<sub>2</sub> < 60 % was associated with a worse prognosis despite similar severity of illness, representing near sixfold increase in the risk of death compared with patients with rSO<sub>2</sub> ≥ 60 %. In addition, rSO<sub>2</sub> variation (from admission to 24 h) allowed distinguishing three different types of responses to treatment which were associated with different evolution. To the best of our knowledge, our data is the first to report the relationship between rSO<sub>2</sub> alterations and CAP prognosis with this NIRS device.

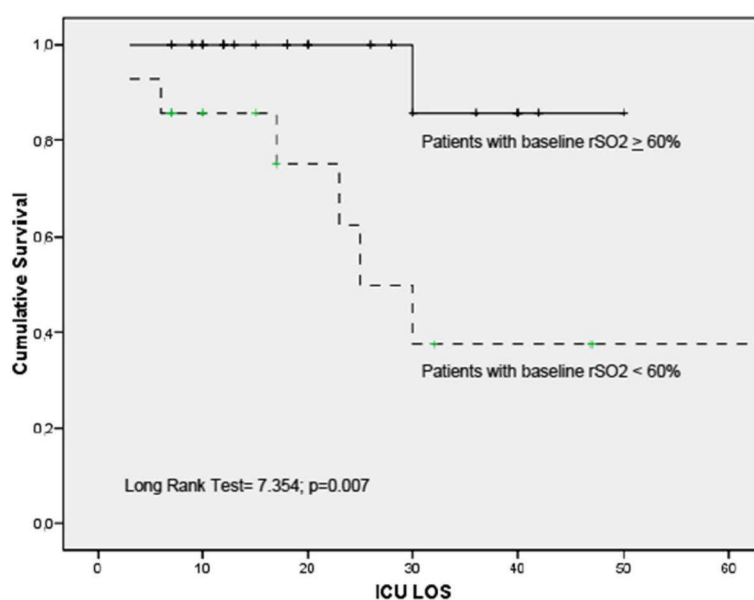


Fig. 1 Survival graph (Kaplan-Meier plot) for patients according baseline rSO<sub>2</sub> cut-off values. ICU LOS intensive care unit length of stay (days), rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation index

Table 2 Levels of severity of illness and baseline resuscitation variables in 40 patients with severe community-acquired pneumonia according to basal brachioradialis muscle rSO<sub>2</sub>

Variable	rSO <sub>2</sub> < 60 % (n = 14)	rSO <sub>2</sub> ≥ 60 % (n = 26)	p value
APACHE II score, median (IQR 25–75)	18 (15–22)	15 (12–22)	0,26
SOFA score, median (IQR 25–75)	4,5 (3–5,5)	4 (3–5)	0,73
MAP (mmHg), median (IQR 25–75)	84 (69,7–93)	75 (71,7–94,7)	0,64
SL (mM/L), mean (SD)	4,2 (4,8)	2,3 (1,5)	0,17
BD, mean (SD)	-1,7 (6,7)	-4,4 (3,9)	0,11
Catecholamines (µg/kg/min), mean (SD)	0,39 (1,5)	0,32 (0,32)	0,66
Fluid balance at 24 h (mL), mean (SD)	2130 (2200)	1450 (759)	0.18
Need for MV, n (%)	8 (57)	13 (50)	0,58
ICU mortality rate, n (%)	7 (50)	1 (3,8)	0,001

APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, MAP medium arterial pressure, SL serum lactate, BD base deficit, rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation index, MV mechanical ventilation, IQR interquartile range, SD standard deviation

Despite advances in diagnosis and antimicrobial therapy, severe CAP remains an important cause of morbidity and mortality, especially in patients requiring ICU admission [1–6]. Unfortunately, it remains unknown whether specific clinical conditions or biomarkers can be used to identify patients with potential high risk of death.

Several risk factors that predict which patients will develop moderate to severe CAP have been identified in a small number of studies [1–3]. Our group [26] found that a prompt oxygenation assessment in the emergency department shortened the time taken to initiate anti-biotic therapy and improved survival. Practice guidelines based on severity assessment tools, such as the ATS

admission criteria or CURB-65 score, allow high-risk patients to be identified and given specific treatment. However, the prediction rule is derived from clinical data and laboratory parameters which are time-consuming, thereby limiting the clinical applications of predictive outcomes [27, 28]. Several biomarkers have been proposed to assess severity of illness and outcome. Inflammatory cytokines such as interleukin-6, procalcitonin, albumin and C-reactive protein levels have also shown to predict the severity of illness and 28-day mortality [29, 30]. However, most of these factors merely reflect individual coagulation and inflammation status and have no therapeutic potential in themselves. Therefore,

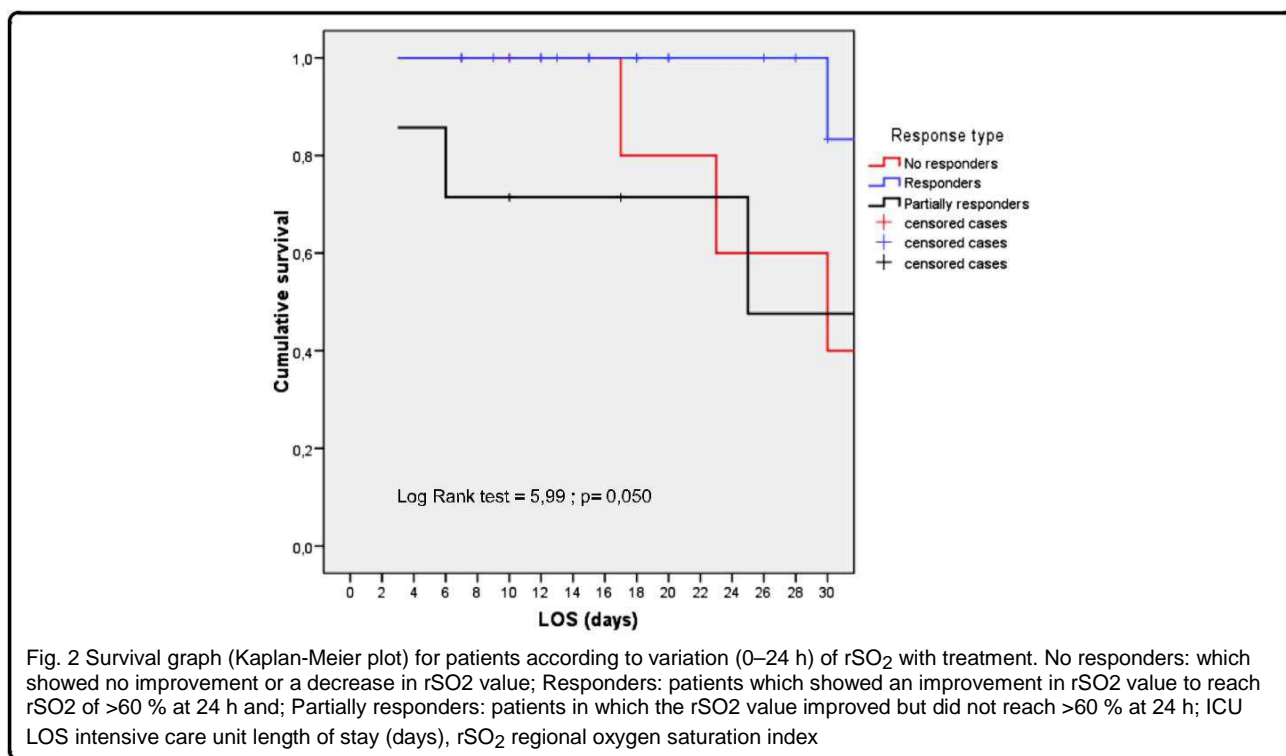


Fig. 2 Survival graph (Kaplan-Meier plot) for patients according to variation (0–24 h) of rSO<sub>2</sub> with treatment. No responders: which showed no improvement or a decrease in rSO<sub>2</sub> value; Responders: patients which showed an improvement in rSO<sub>2</sub> value to reach rSO<sub>2</sub> of >60 % at 24 h and; Partially responders: patients in which the rSO<sub>2</sub> value improved but did not reach >60 % at 24 h; ICU LOS intensive care unit length of stay (days), rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation index

Table 3 Results of cox regression analysis

Variable	Hazard ratio	95 % CI	p value
Presence of shock	1.01	0.09–11.15	0.98
Need of MV	29.8	0.01–4.2E	0.94
APACHE II	1.09	0.99–1.19	0.052
“low” rSO <sub>2</sub> (admission)	8.99	1.05–76.8	0.045
“low” rSO <sub>2</sub> (24 h)	13.18	1.52–113.6	0.019

MV mechanical ventilation, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation, CI confidence interval

identification of variables capable of not only predicting outcomes but also providing a potential therapeutic target would be more useful in clinical applications.

Microvascular alterations are frequently observed in patients with sepsis. In humans, several studies have shown that severity of the alterations in microvascular perfusion is associated with poor outcome [12–14]. A crucial question is whether these microcirculatory alterations merely reflect the severity of the disease or contribute independently to mortality. Among the tools available for tissue microcirculation/oxygenation assessment, NIRS devices seem promising. It has been shown in different life-threatening conditions that muscle skeletal oxygen saturation might characterize tissue hypoperfusion and effectiveness of therapy in trauma [20] and septic shock [17–19, 21]. However, the relationship between skeletal oxygen saturation with macrohemodynamics variables is not entirely clear. Small-sized trials showed that microvascular alterations were relatively independent of MAP, CO and vasopressor agent use [19, 31, 32]. In our study, no significant correlation was observed between the values of NIRS and classic hemodynamic variables. In contrast, other authors observed a significant relationship between CO and skeletal muscle oxygen saturation [20, 33]. In this

Table 4 Area under ROC curve (AUROC).  
 Discrimination for mortality of rSO<sub>2</sub> and hemodynamic variables and APACHE II score

Variable	AUROC	95 % CI	p value
rSO <sub>2</sub> baseline	0.84	0.626–1.057	0.004
24 h	0.86	0.646–1.075	0.002
Lactate baseline	0.57	0.334–0.820	0.51
24 h	0.69	0.434–0.951	0.10
BD baseline	0.44	0.200–0.680	0.61
24 h	0.70	0.477–0.927	0.08
MAP baseline	0.58	0.391–0.782	0.46
24 h	0.52	0.321–0.726	0.83
APACHE II	0.76	0.559–0.980	0.02

CI confidence interval, rSO<sub>2</sub> regional oxygen saturation index, BD base deficit, MAP medium arterial pressure, APACHE II Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

way, our data cannot be compared with that available in the literature using other NIRS devices. Important technical differences should be considered before interpreting and comparing data based on NIRS technology. In the near-infrared range, oxyhaemoglobin (HbO<sub>2</sub>), deoxyhaemoglobin (Hb) and oxidized cytochrome oxidase (CytOx) have characteristic absorption spectra. In order to derive concentration changes simultaneously for Hb, HbO<sub>2</sub> and CytOx, values for absorption at four wavelengths of near infrared are often used. The calculation used to solve the modified Beer-Lambert equation at each of these wavelengths is known as an algorithm. Algorithms are different for each device and also vary depending on the presence of other chromophores and the precise values for the absorption coefficients chosen [34–36]. Recent work has applied different published algorithms to the same data set and revealed striking differences in the calculated concentration changes [37, 38]. In addition, it is crucial to know the differential pathlength factor (DPF) when interpreting NIRS data. DPF is the distance travelled by each photon, and its value is derived from studies in healthy adults [39]; it may vary in other situations and is also wavelength-dependent. DPF may also change within the same subject over a period of time if the state of the tissue or tissue geometry alters [40]. Thus, probably, “normal” and critically “abnormal” tissue oxygenation values should be determined according to the critically ill patient population and the NIRS device used.

Besides differences regarding technical characteristics of each NIRS device, different values have been obtained when measuring rSO<sub>2</sub> in different muscles. Our group found different values of rSO<sub>2</sub> in brachioradialis and deltoid muscles of septic patients, although in each location “low” rSO<sub>2</sub> values were associated with poor outcome [18]. Other groups have found these differences between muscles [41].

Although our patients in shock had lower values of rSO<sub>2</sub> during the entire study period, we observed a non-significant relationship between MAP, vasopressor dose administered or SvO<sub>2</sub> and rSO<sub>2</sub>. These findings may suggest that these variables do not affect rSO<sub>2</sub> significantly. Classically, in septic shock, adequacy of perfusion for oxygen demand is assessed by serum lactate and base deficit levels [11, 15]. In the present study, serum lactate and base deficit levels were not associated with poor outcome. Skeletal muscle rSO<sub>2</sub> may provide a more accurate reflection of oxygen delivery because it represents the balance between the oxygen supply to the capillaries directly beneath the sensor and oxygen consumption at that site independently of global hemodynamic state [17]. The rSO<sub>2</sub> is indicative of oxygen extraction from haemoglobin and in comparison with arterial oxygen saturation, and possibly SvO<sub>2</sub>, it might provide a more accurate picture of hypoxia [17]. In fact, according to present data,

the microcirculatory response to the treatment administered might be evaluated by the variation of  $rSO_2$ . Patients with basal "low"  $rSO_2$  that respond appropriately to early treatment (first 24 h) and normalize the  $rSO_2$  ( $\geq 60\%$ ) presented an ICU evolution significantly better than patients who despite improving  $rSO_2$  did not reach this cut-off.

The discriminatory ability for mortality was substantially higher for  $rSO_2$  than serum lactate and base deficit (except for 24 h). This suggests that skeletal muscle  $rSO_2$  can detect early poor tissue oxygenation that results in serum lactate or base deficit elevation during septic shock. Taking these into account, it is reasonable to think that  $rSO_2$  emerges as an early indicator of poor oxygenation with implications on prognosis. In addition, Cox regression analysis showed that "low"  $rSO_2$  value, both at ICU admission and at 24 h, was independently associated with mortality.

Our study had several limitations. First, the sample size was small in a single centre, which may account for some lack of statistical significance. The small patient population also prevented a subgroup analysis to further examine the differences in the effects of  $rSO_2$  on clinical outcomes according to some special clinical condition. However, clear differences in  $rSO_2$  values were observed between survivors and non-survivors. This suggests that  $rSO_2$  gives early evidence of patients with severe CAP who suffer oxygenation alterations with prognostic implications. Second, we not have been able to calculate the sample size to be included because there is no previous data with this population of patients and this NIRS device. However, we calculate the statistical power of our study which has been very high. Accepting a risk alpha of 0.05 in a bilateral contrast with 26 subjects in the first group ( $\geq 60\%$ ) and 14 in the second ( $< 60\%$ ), the power of the contrast of hypotheses is 94% to detect as a statistically significant difference that exists between 3, 5% in the first group and 50% in the second for mortality.

Third, NIRS does not directly measure microcirculatory flow. However, many studies [42, 43] have observed that NIRS values correlated well with global and specific organ perfusion parameters. In addition, NIRS signal is limited to vessels that have a diameter  $< 1$  mm (arterioles, capillaries and venules) and may be a useful tool for non-invasive monitoring of microcirculation in septic patients [13]. Fourth, we evaluated ICU mortality and not longer-term mortality, but the latter may also be influenced by other factors that are more related to the underlying disease and comorbidities. Fifth, we only included patients with CAP for which our data cannot be translated to other populations of patients with sepsis. Finally, we did not carry out a vascular occlusion test (VOT). VOT might improve and expand the predictive ability of  $rSO_2$  in several scenarios [19, 44, 45].

However, our findings showed a high discriminatory power for absolute  $rSO_2$  values in accordance with our previous findings [17].

## Conclusions

Our findings suggest that forearm skeletal muscle  $rSO_2$  determined at an early stage of severe community-acquired pneumonia is likely to be associated with outcome. Future studies are required to further substantiate our findings and to confirm the potential benefits of assessing skeletal muscle  $rSO_2$  on severe CAP.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. This study was partially supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI10/01538, PI13/02011) and SGR2013/0926. The funding agency had no role in the study design; in the collection, analysis or interpretation of data; in writing of the manuscript or in the decision to submit the paper for publication. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the Institute of Health Carlos III (ISC III) from Spain.

## Authors' contributions

AR had full access to all the data in the study and that he takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects. AR, LC, JM, MiM, MoM, MB, ST, SP, AGE and JCY have made substantial contributions to the conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data. AR has drafted the submitted article. LC, JMC, MoM, SP and JG have revised the manuscript critically for important intellectual content. AR and JG have provided final approval of the version to be published. All authors read and approved final manuscript.

## Acknowledgements

We thank J. Francisco Avilés MD, PhD, for his statistical assessment and Phil Hoddy for the revision of English.

## Author details

<sup>1</sup>Joan XXIII University Hospital, Critical Care Department, IISPV/URV, Carrer Dr. Mallafré Guasch 4, 43007, Tarragona, Spain. <sup>2</sup>Research Unit, Joan XXIII University Hospital, IISPV/URV, Tarragona, Spain. <sup>3</sup>CIBER de enfermedades respiratorias (CIBERES), ISC III, Bunyola, Palma de Mallorca, Spain. <sup>4</sup>Parc de Salut Mar, IMIM, Pneumology Department, CEXS, UPF, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>Critical Care Department, Mataró Hospital, Mataró, Spain.

Received: 28 August 2015 Accepted: 13 January 2016

Published online: 19 January 2016

## References

1. Khawaja A, Sarwar Zubairi AB, Durrani FK, Zafar A. Etiology and outcome of severe community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *BMC Infect Dis.* 2013;13:94–9.
2. Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S, Yamakawa H, Nakamoto K, Takaku Y, et al. Etiology and factor contributing to severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med.* 2013;52:317–24.
3. Rodríguez A, Lisboa T, Blot S, Martin-Loeches I, Solé-Violán J, De Mendoza D, et al. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotic are not enough. *Intensive Care Med.* 2009;35:430–8.
4. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1709–16.
5. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Solé-Violán J, Garnacho-Montero J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* 2006;27:1210–6.
6. Restrepo MI, Mortensen EM, Velez JA, Frei C, Anzueto A. A comparative study of community-acquired pneumonia patients admitted to the Ward and the ICU. *Chest.* 2008;133:610–7.

7. Lisboa T, Blot S, Waterer GW, Canalis E, de Mendoza D, Rodriguez A, et al. Radiologic progression of pulmonary infiltrates predicts a worse prognosis in severe community-acquired pneumonia than bacteremia. *Chest*. 2009;135:165–72.
8. Rodríguez A, Mencia A, Sirvent JM, Barcenilla F, de la Torre-Prados MV, Solé-Violán J, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med*. 2007;35:1493–8.
9. Shorr AF, Bodi M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Garnacho-Montero J, Rello J, et al. Impact of antibiotic guideline compliance on duration of mechanical ventilation in critically ill patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130:93–100.
10. Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotic and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006;130:11–5.
11. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165–228.
12. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*. 2005;9 suppl 4:S3–8.
13. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 suppl 4:S13–9.
14. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med*. 2013;41:791–9.
15. Suistomaa M, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Resolution and outcome of acute circulatory failure does not correlate with hemodynamics. *Crit Care*. 2003;7:R52.
16. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025–32.
17. Rodríguez A, Lisboa T, Martín-Loeches I, Diaz E, Trefler S, Restrepo MI, et al. Mortality and regional oxygen saturation index in septic shock patients: a pilot study. *J Trauma*. 2011;70:1145–52.
18. Rodríguez A, Claverias L, Marín J, Magret M, Rosich S, Bodi M, et al. Regional oxygen saturation index (rSO2) in brachioradialis and deltoid muscle. Correlation and prognosis in patients with respiratory sepsis. *Med Intensiva*. 2015;39:68–75.
19. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buche G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO2 in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1549–56.
20. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, Cohen MJ, Wan JJ, Khaw L, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients. A prospective observational study. *J Trauma*. 2006;61:780–90.
21. Mesquida J, Espinal C, Gruartmoner G, Masip J, Sabatier C, Baigorri F, et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2012;38:592–7.
22. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2009;64(3):iii 1–15.
23. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818–29.
24. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005;31:1336–44.
25. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of the community-acquired pneumonia in adults. *CID*. 2007;44:27–72.
26. Blot SI, Rodríguez A, Solé-Violán J, Blanquer J, Almirall J, Rello J, et al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2007;35:2509–14.
27. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82.
28. Leroy O, Mikolajczyk D, Devos P, Chiche A, Grunderbeeck NV, Boussekey N, et al. Validation of a prediction rule for prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Open Respir Med J*. 2008;2:67–71.
29. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J*. 2002;20:990–5.
30. Bauer TT, Montón C, Torres A, Cabello H, Fillela X, Maldonado A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax*. 2000;55:46–52.
31. Bacterman RM, Walley KR. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;Suppl 4:S27–32.
32. van Beest PA, Vos JJ, Poterman M, Kalmal AF, Scheeren TWL. Tissue oxygenation as target for goal-directed therapy in high-risk surgery: a pilot study. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:122.
33. Bezemer R, Karemaker JM, Klijn E, Martin D, Mitchell K, Grocott M, et al. Simultaneous multi-depth assessment of tissue oxygen saturation in the forearm and forearm using near-infrared spectroscopy during a simple cardiovascular challenge. *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S5.
34. Hazeki O, Tamura M. Near-infrared quadruple wavelength spectrophotometry of the rat head. *Adv Exp Med Biol*. 1989;248:63–9.
35. Piantadosi CA. Absorption spectroscopy for assessment of mitochondrial function in vivo. *Methods Toxicol*. 1993;2:107–26.
36. Wickramasinghe Y, Thorniley M, Rolfe P, Houston R, Livera LN, Faris F. Developments of algorithms for non-invasive neonatal cerebral monitoring using NIRS. *Proc 12th Ann Int Conf IEEE Eng. Biol Soc*. 1990;49:762–6.
37. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*. 1999;82:418–26.
38. Mather SJ, Elwell CE, Cooper CE, Cope M, Delpy DT. Performance comparison of several published tissue near infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem*. 1995;227:54–68.
39. Duncan A, Meek JH, Clemence M, Elwell CE, Tyszczyk L, Cope M, et al. Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys Med Biol*. 1995;40:295–304.
40. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge SR, Wray S, Wyatt JS. Estimation of optical path length through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*. 1988;33:1433–42.
41. Gómez H, Mesquida J, Simon P, Kim HK, Puyana JC, Ince C et al. Characterization of tissue oxygen saturation and the vascular occlusion test: influence of measurements sites, probe sizes and deflation thresholds. *Crit Care*. 2009, (doi:10.1186/cc8001)
42. Nahum E, Skippen PW, Gagnon RE, Macnab AJ, Skarsgard ED. Correlation of near-infrared spectroscopy with perfusion parameters at the hepatic and systemic levels in an endotoxemic shock model. *Med Sci Monit*. 2006;12:BR313–7.
43. Cohn SM, Varela JE, Giannotti G, Dolich MO, Brown M, Feinstein A, et al. Splanchnic perfusion evaluation during hemorrhage and resuscitation with gastric near-infrared spectroscopy. *J Trauma*. 2001;50:629–35.
44. Gómez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, et al. Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue oxygen saturation response. *Intensive Care Med*. 2008;34:1600–7.
45. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche-Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, et al. Is the forearm tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*. 2009;13 Suppl 5:S6.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.

Laura Claverias Cabrera

## ***DISCUSIÓN***



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

### *OBJETIVO 1*

Varios trabajos han demostrado la utilidad del estudio de la microcirculación mediante espectroscopia cercana al infrarrojo en los pacientes sépticos, aunque la diversidad de los dispositivos NIRS utilizados y los diferentes grupos musculares utilizados para la medición dificulta la interpretación de los datos en conjunto.

Clásicamente, los músculos de la eminencia tenar han sido los más utilizados para el estudio de la microcirculación según NIRS en pacientes sépticos, por ser un lugar de fácil acceso, con una fina capa de grasa y escasa influencia por el edema periférico típico de estos pacientes, y por presentar la posibilidad de realizar un TOV debido a su localización distal en la extremidad superior.

El músculo braquioradial, en el antebrazo, también se ha propuesto como una de las zonas donde se pueden realizar las mediciones de  $rSO_2$ . En qué grupo muscular se realiza la medición es importante porque pueden existir diferencias en la sensibilidad a los cambios que se producen durante estados patológicos como la sepsis tanto en el tejido muscular como en otras estructuras anatómicas de la región estudiada. En este sentido, el grupo de Bezemer y col, ha llevado a cabo varios estudios en los que comparan las mediciones obtenidas en el antebrazo y las obtenidas en la región tenar en voluntarios sanos<sup>33,34</sup>. En uno de estos trabajos, se compararon mediciones en el antebrazo y la eminencia tenar realizando un sencillo cambio cardiovascular en los sujetos que consistía en realizar mediciones en reposo, en posición de decúbito supino, e inmediatamente después de ponerse de pie. Determinaron que el valor de  $StO_2$  no presentaba diferencias significativas en las dos posiciones mientras que en el antebrazo, el valor de  $StO_2$  era significativamente menor cuando los voluntarios se encontraban en posición vertical<sup>33</sup>, sugiriendo que el tejido del antebrazo es más sensible a los cambios hemodinámicos que el de la región tenar. En este sentido, otros trabajos que comparan la región tenar con otras localizaciones han aportado resultados similares. Ait-Oufella y col<sup>35</sup>, compararon mediciones de  $StO_2$  obtenidas en la región tenar en pacientes sépticos durante las primeras 24 horas de ingreso con las obtenidas en la rodilla. Escogieron esta localización alternativa por ser una región en la que característicamente se observan livideces, las lesiones macroscópicas típicas de los estados de mala perfusión. En este trabajo, después de 6 horas de tratamiento con vasopresores, el valor de  $StO_2$  fue significativamente menor en los pacientes que fallecieron cuando era determinado en la región patelar, mientras que había que esperar a la determinación a las 12 horas para encontrar estas diferencias en la eminencia tenar. De la misma manera, el valor predictivo para mortalidad a los 14 días fue mayor en todos los tiempos del estudio para la determinación de  $StO_2$  en la región patelar. Otro estudio en el que se comparaba la medición de  $StO_2$  en pacientes sépticos obtenida en la eminencia tenar, el músculo masetero y el deltoides,

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

determinó que el valor de  $StO_2$  fue significativamente menor en los pacientes que fallecieron en los músculos masetero y deltoides, mientras que no hubo diferencias significativas en las mediciones obtenidas a nivel de la eminencia tenar<sup>36</sup>. La saturación tisular a nivel de la eminencia tenar parece verse muy influenciada por el estado de la perfusión periférica, por lo que realizar las determinaciones a este nivel podría ser un factor de confusión a la hora de interpretar los resultados<sup>37</sup>.

En nuestro estudio también el músculo braquioradial del antebrazo reflejaba mejor los cambios hemodinámicos durante las primeras 24 horas de ingreso de pacientes sépticos que el músculo deltoides. Durante los procesos patológicos, como la sepsis, la determinación del  $rSO_2$  no se debe únicamente a factores relacionados con el aporte de oxígeno que deben ser más o menos homogéneos para los músculos esqueléticos, si no que depende también de otros factores locales como pueden ser la bioenergética del tejido, la composición fibrilar del músculo en concreto, la actividad enzimática aeróbica y la concentración de mioglobina.

Otro factor a tener en cuenta cuando se escoge el grupo muscular en el que se realizan las mediciones es la posibilidad de realizar un TOV. Algunos autores defienden que la realización de un TOV es una mejor forma de evaluar la respuesta vascular. Para su realización se requiere que la determinación de  $rSO_2$  se tome distal a la colocación del esfigmomanómetro, por lo que no se puede realizar cuando se utiliza el deltoides como lugar para las mediciones.

Otro dato importante de nuestro estudio respecto a qué grupo muscular es el más adecuado para realizar mediciones, es que el valor del  $rSO_2$  fue mayor en el deltoides que en el braquioradial en todos los momentos del estudio, y aunque existía una buena correlación, no existe una buena concordancia entre ellos, por lo que no se deben intercambiar para realizar mediciones. Una posible explicación para estas diferencias sería la diferencia en cuanto a la actividad metabólica de cada músculo dependiendo no sólo de la composición de fibras musculares, sino también de una densidad capilar diferente.

Existe poca información acerca de si aparecen diferencias en la microcirculación entre la extremidad dominante y la no dominante. En la mayoría de estudios consultados, se toman las mediciones en la extremidad dominante, o no se especifica en cuál se han de realizar las determinaciones. A pesar de que pueden existir diferencias en cuanto a la densidad muscular entre las dos extremidades, en condiciones normales es probable que esto no se traduzca en diferencias importantes en cuanto a la red microvascular, aunque mínimas diferencias pueden ser cruciales en estados de máximo estrés metabólico, como en el shock séptico. Nuestro estudio no ha encontrado diferencias significativas en el valor de  $rSO_2$  entre la extremidad dominante y la no dominante. Según nuestros resultados la dominancia no sería un factor determinante a la hora de elegir dónde realizar la determinación, lo que puede ser importante en este grupo de pacientes que en ocasiones pueden llevar dispositivos o presentar vendajes que no

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

permitan la determinación en una localización concreta. También se podría considerar que las mediciones pueden ser intercambiables en el tiempo entre una extremidad y otra, aunque siempre es recomendable realizar las mediciones en la misma localización en un mismo paciente para garantizar la fiabilidad del seguimiento. En este sentido, en el estudio de Bezemer y col<sup>34</sup> en el que se evaluaban las diferencias en la saturación tisular en diferentes localizaciones, se tomaron mediciones también en las dos extremidades. Al igual que en nuestro caso, no se hallaron diferencias entre las determinaciones en la extremidad dominante y la no dominante. Tampoco el grupo de Luengo y col<sup>38</sup> hallaron diferencias en las determinaciones tomadas en ambas extremidades ni en el valor de  $StO_2$  ni en las variables derivadas de la realización de un TOV, tanto en voluntarios sanos como en dos poblaciones de pacientes de UCI (sépticos y traumáticos).

Por último, otro de los hallazgos importantes del estudio fue la asociación entre valores bajos de  $rSO_2$  en pacientes sépticos en ambos músculos y mortalidad. Esto se corresponde con lo publicado por otros autores<sup>39,32</sup>. Aunque algunos autores sostienen que la realización de un TOV mejora la valoración de la funcionalidad de la respuesta vascular, en nuestro estudio no se pudo realizar dado que para la realización del TOV la determinación de  $rSO_2$  debe realizarse distal a la colocación del esfigmomanómetro, haciendo imposible su realización cuando la medición se obtiene en el músculo deltoides.

El estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, no existe un grupo control, pero nuestro grupo había validado previamente el valor del  $rSO_2$  en pacientes sanos<sup>32</sup>. Además el objetivo principal del estudio era comparar determinaciones obtenidas en diferentes localizaciones y observar su correlación, por lo que un grupo de controles sanos no era necesario. En segundo lugar, la muestra del estudio es pequeña, por lo que los resultados se deben tomar con cautela, aunque el hecho de que el grupo sea homogéneo le confiere validez interna. Por último, no se realizaron biopsias musculares para completar el trabajo con un estudio morfológico y metabólico de los diferentes músculos que podría explicar las diferencias encontradas en el valor de  $rSO_2$ . Estudios de estrés oxidativo han encontrado alteraciones metabólicas a nivel de los músculos respiratorios y en extremidades inferiores en pacientes sépticos<sup>40</sup>.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Discusión

### *OBJETIVO 2*

El principal resultado de este estudio es que las variables dinámicas derivadas de la realización de un TOV no aumentan el valor pronóstico de la variable estática en nuestro grupo de pacientes y con nuestro dispositivo. Como objetivo secundario, se confirman las diferencias en cuanto al valor del  $rSO_2$  basal y las variables dinámicas entre pacientes sépticos y controles sanos.

En nuestro estudio, existen diferencias tanto en los valores de las variables dinámicas como en las estáticas entre voluntarios sanos y pacientes sépticos. Otros trabajos que han comparado controles sanos y pacientes sépticos en este sentido han encontrado resultados similares, aunque algunos de ellos no han encontrado diferencias significativas en el valor de la variable estática entre estos dos grupos<sup>41,30</sup>. En estos trabajos, a pesar de que los pacientes sépticos presentan una tendencia hacia valores más bajos de  $StO_2$  basal, existe una importante superposición en los valores de dicha variable en la población de sépticos y de controles sanos, lo que explicaría que no hayan encontrado diferencias significativas. Un trabajo reciente que incluye una población heterogénea de pacientes de UCI, tampoco halló diferencias en el valor basal de  $StO_2$  entre controles sanos y pacientes, y si en los valores dinámicos<sup>42</sup>. Según los autores, esta similitud en el valor basal de  $StO_2$  se puede deber a que este valor aislado puede estar más influenciado por factores externos (medicación concomitante, estado hemodinámico global) que los valores dinámicos conseguidos a partir de TOV.

Por otra parte y al igual que en nuestro trabajo, el equipo de Payen<sup>43</sup> halló diferencias significativas en el valor basal de  $StO_2$  entre pacientes sépticos y controles sanos, además de en las variables dinámicas en la fase de hiperemia reactiva, al igual que en el trabajo del grupo de Creteur<sup>44</sup>. En este último estudio, además, se incluía un grupo de controles de UCI, pacientes no sépticos ingresados en UCI, y no se observaron diferencias entre estos y los controles sanos ni en las variables estáticas ni en las dinámicas, apoyando la hipótesis de que las diferencias observadas en el grupo de pacientes sépticos se deben a las alteraciones en la microcirculación secundarias a la sepsis. Skarda y col<sup>45</sup> encontraron también diferencias significativas en el valor basal de  $rSO_2$  entre pacientes con sepsis grave y controles sanos, aunque en su caso estos resultados se acompañaron también de diferencias en valores dinámicos como la pendiente de  $ReOx$ .

Un reciente meta-análisis<sup>46</sup> que incluye estudios sobre el comportamiento de las variables estáticas y dinámicas obtenidas mediante dispositivos NIRS y TOV en pacientes sépticos, determinó que los controles sanos presentaban un nivel basal de  $StO_2$  significativamente mayor que los pacientes con shock séptico, y una tendencia similar en pacientes con sepsis grave aunque sin alcanzar la significación estadística.

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

También la pendiente DeOx y la ReOx y el  $\Delta\text{StO}_2$  fueron diferentes entre controles y pacientes sépticos.

Nuestros resultados, al igual que los del meta-análisis, corroboran la existencia de alteraciones en la microcirculación en los pacientes sépticos, y que estas pueden ser reconocidas mediante tecnología NIRS. El hecho de que, según los resultados de meta-análisis, las diferencias sean más evidentes en los pacientes que presentan shock séptico, sugiere el potencial valor pronóstico que podría presentar la determinación de la oxigenación tisular por NIRS en los pacientes sépticos.

Se ha propuesto que los variables dinámicas derivadas de un TOV pueden reflejar mejor que las variables estáticas la realidad sobre el estado de la microcirculación en pacientes sépticos<sup>47</sup>.

En el estudio del grupo de Vincent<sup>44</sup>, la pendiente ReOx en los pacientes sépticos que sobrevivieron fue mayor que en los que fallecieron. A pesar de que no se estudiaron las diferencias en el valor de basal de  $\text{StO}_2$  entre ambos grupos, en los pacientes a los que se pudo realizar una determinación evolutiva de los parámetros derivados del TOV durante las primeras 48 horas de ingreso (con determinación basal, a las 24 y a las 48 horas), se observó que existía una tendencia hacia el aumento de la pendiente ReOx en estas primeras horas de ingreso en los pacientes que sobrevivieron, apoyando el valor pronóstico de la pendiente ReOx en pacientes sépticos. De forma similar, en un trabajo en pacientes con sepsis grave, no sólo se evidenció que la pendiente de ReOx se encontraba marcadamente disminuida respecto a controles sanos, si no que se observó que se relacionaba con el nivel de disfunción orgánica<sup>41</sup>.

Los resultados del meta-análisis, a pesar de que concuerdan con los nuestros en cuanto a las diferencias en el valor basal de  $\text{StO}_2$  entre supervivientes y no supervivientes, difieren de los nuestros en cuanto al valor de las variables dinámicas, ya que encontraron diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que no en la pendiente de ReOx.

En contra de estos resultados y de nuestra hipótesis inicial, las variables dinámicas obtenidas con nuestro dispositivo no difirieron entre pacientes sépticos supervivientes y no supervivientes.

Otros grupos han encontrado resultados similares a los nuestros. En un trabajo de Mesquida y col<sup>48</sup> en el que el objetivo era analizar el valor pronóstico de  $\text{StO}_2$  en pacientes sépticos, no se encontró asociación entre ninguna de las variables del TOV con mortalidad. En cambio, encontraron que tanto la pendiente de DeOx como la ReOx se correlacionaban con la tensión arterial de manera que, a mayor tensión, mayor es el valor de la pendiente, aunque esta correlación fue muy pobre. Esta situación se podría deber a que la presión de perfusión del lecho capilar, que está determinada básicamente por la TAM, juega un papel importante en el valor basal de  $\text{StO}_2$  y de la pendiente de ReOx. Este hecho podría ser un factor de confusión especialmente en

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

estudios en los que se incluyen pacientes sépticos estabilizados. Por otro lado, en el mismo estudio, se objetivó que la pendiente de DeOx era menos pronunciada en los pacientes que no presentaban mejora en su disfunción orgánica en las primeras 24 horas, según la escala de gravedad de *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, y que esta asociación no se veía alterada al incluir la TAM en el análisis. La pendiente de DeOx refleja la tasa metabólica local del tejido en el que se realiza la determinación. Es de esperar que los pacientes que presentan un consumo de oxígeno gravemente alterado presenten mayor disfunción orgánica.

En otro trabajo en el que se incluyó una población de pacientes ingresados en UCI que presentaban shock de cualquier etiología, tampoco se encontró asociación entre las variables dinámicas determinadas en la eminencia tener con pronóstico desfavorable en cuanto a disfunción orgánica y metabólica<sup>49</sup>. Por otro lado, sí que se halló asociación entre el pronóstico y la presencia de signos de mala perfusión estimados por la detección de un relleno capilar enlentecido (>4.5 segundos) y una diferencia de temperatura mayor a 4°C entre el dedo índice y el antebrazo. Se objetivó también que existía una relación entre la presencia de estos signos de mala perfusión y valores de StO<sub>2</sub> basal y pendiente de ReOx bajos, por lo que los autores concluyen finalmente que la asociación encontrada en otros trabajos entre las variables derivadas del estudio con NIRS y el pronóstico en esta clase de pacientes se debe a su estrecha relación con la presencia de mala perfusión periférica.

Nuestro trabajo sugiere que el valor basal de rSO<sub>2</sub> en pacientes con shock séptico difiere entre supervivientes y no supervivientes. Por otro lado, no hemos identificado diferencias en los valores de las variables dinámicas obtenidas con la realización de un TOV que incrementen el valor pronóstico del estudio de la microcirculación en pacientes sépticos con tecnología NIRS. El TOV, a pesar de no ser técnicamente complicado de realizar, requiere unos conocimientos previos y un análisis posterior de los datos obtenidos para la obtención de las pendientes y el valor del “delta”. Esto dificulta su implementación en ambientes con elevada carga de trabajo como el servicio de urgencias o la UCI, donde habitualmente se encuentran los pacientes sépticos y donde el tiempo es un factor determinante para la evolución del paciente. Nuestros hallazgos son importantes porque sugieren que la simple determinación del valor basal de rSO<sub>2</sub>, ofrece información de forma prácticamente instantánea, a tiempo real, y con importante valor pronóstico del estado de la microcirculación del paciente, y permite su monitorización continua para una mejor valoración de la evolución del paciente.

Las diferencias en los resultados de nuestro estudio en comparación con otros de características similares se pueden explicar por tres factores principalmente: 1) las diferentes localizaciones utilizadas para realizar las mediciones, 2) diferentes métodos de TOV, y 3) diferentes dispositivos de tecnología NIRS. Estas diferencias metodológicas también dificultan las comparaciones entre diferentes trabajos.



## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

En la discusión del objetivo 1 se han comentado ampliamente las diferencias que se pueden hallar al tomar las determinaciones en localizaciones diferentes.

En la actualidad no existe un método estándar de TOV y existe una gran controversia en cuanto a cuál es el método de TOV que se debe utilizar. En una oclusión vascular controlada, pueden existir dos objetivos: uno temporal (mantener la isquemia un tiempo determinado y observar qué valor mínimo alcanza la saturación tisular) o un objetivo de saturación tisular mínimo (mantener la isquemia hasta un valor mínimo objetivo y cuantificar cuánto tiempo tarda en alcanzarse). Por una parte, el TOV con objetivo de saturación tisular, permite igualar el estímulo hipóxico que se ejerce en el tejido. En un estudio<sup>30</sup> en el que se compararon resultados de diferentes métodos de TOV obtenidos en la eminencia tenar en controles sanos y pacientes sépticos, se determinó que la pendiente de ReOx se ve influenciada por la magnitud del descenso del valor de saturación tisular y no por el tiempo de isquemia, lo que apoyaba el uso del TOV con objetivo de saturación tisular por encima del objetivo de tiempo. Estos autores concluían que, posiblemente, el estímulo hipóxico en un TOV con objetivo de tiempo no era suficientemente fuerte como para inducir un reclutamiento de microvasos y vasodilatación adecuados, y que la gran variabilidad de resultados en los valores de saturación tisular y los derivados del TOV encontrados tanto por ellos como en otros estudios en pacientes sépticos, se podían explicar por el hecho de utilizar un objetivo de tiempo a la hora de realizar el test. Por otra parte, otros autores abogan por el objetivo de tiempo, ya que el estímulo hipóxico alcanzado en los pacientes sépticos con alteraciones en la microcirculación parece ser suficiente para demostrar diferencias entre sépticos y controles sanos y diferentes grados de gravedad en la sepsis<sup>43,44</sup>. También cabe señalar que el TOV con objetivo de saturación tisular suele implicar un mayor tiempo de isquemia, lo que implica un aumento del discomfort para los sujetos. En nuestro estudio demostramos que con el dispositivo utilizado y a nivel del músculo braquioradial, el TOV con objetivo temporal es adecuado y permite diferenciar pacientes sépticos de controles sanos.

Por último, es importante destacar que el uso de diferentes dispositivos implica la obtención de diferentes variables. En el presente estudio, el dispositivo utilizado en el INVOS 5100C (Somanetics Corporation, Troy, MI, USA) con el que se obtiene el valor del rSO<sub>2</sub>, mientras que en la mayoría de estudios que utilizan tecnología NIRS para el estudio de la microcirculación, lo hacen mediante el StO<sub>2</sub> y el dispositivo InSpectra 650 (Hutchinson Technology, Hutchinson, MN, USA). El StO<sub>2</sub> es una medida de la saturación de oxígeno en la microcirculación que habitualmente se mide en la eminencia tenar, mientras que el rSO<sub>2</sub> es un índice de la oxihemoglobina presente en un determinado volumen de tejido que depende de la distancia que exista entre los dos receptores de luz. Estas variables pueden ser equivalentes, pero se calculan a partir de diferentes algoritmos y, por lo tanto, puede ser difícil comparar los valores obtenidos entre ellos. Hytell-Sorensen y col<sup>50,51</sup> han comparado las determinaciones de rSO<sub>2</sub> obtenidas en

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

sujetos sanos con el dispositivo INVOS 5100 con las obtenidas con otros dispositivos comercializados, encontrando diferencias entre dispositivos tanto en el valor de  $rSO_2$  basal como en las variables derivadas de la realización de un TOV. Otro estudio que comparaba un modelo nuevo de Inspectra (modelo 650) con el modelo previo (modelo 325), encontró diferencias significativas entre los valores obtenidos durante la realización de un TOV entre ambos dispositivos, tanto en controles sanos como en dos poblaciones de pacientes de UCI (sépticos y traumáticos)<sup>38</sup>.

Existen otros factores que podrían explicar estas diferencias, como los diferentes momentos de inclusión de los pacientes estudiados. La posible relación entre las determinaciones obtenidas mediante NIRS y la tensión arterial podría resultar en un factor de confusión a la hora de realizar determinaciones en pacientes que se encuentren estabilizados hemodinámicamente en el momento de la inclusión en el estudio<sup>48</sup>. Se han descrito otros posibles factores de confusión, como el tratamiento que reciben los pacientes en el momento de las mediciones, o factores intrínsecos del paciente (edad, obesidad, temperatura corporal, presencia de edema, nivel de hemoglobina...)<sup>37</sup>.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Discusión

### OBJETIVO 3

El resultado más importante de nuestro trabajo es que en una población homogénea de pacientes sépticos, un valor bajo al ingreso de  $rSO_2$  se asocia con mal pronóstico, representando casi 6 veces más riesgo de muerte que los pacientes con  $rSO_2 \geq 60\%$ . Además, el valor de  $rSO_2$  parece poseer más valor discriminatorio para mortalidad que otras variables hemodinámicas y analíticas clásicas como el nivel de lactato sérico o la TAM.

El valor pronóstico de las variables obtenidas mediante NIRS ha sido ampliamente estudiado en pacientes sépticos. En un grupo heterogéneo de pacientes que consultaban a urgencias, que incluía pacientes sépticos, con shock séptico, y pacientes no infectados, Shapiro y col<sup>52</sup> encontraron valor pronóstico en las variables derivadas de  $StO_2$ , en su caso la pendiente de DeOx y la ReOx, siendo el valor del AUROC para este último el mejor. También la presión arterial sistólica y el nivel de lactato sérico al ingreso presentaron poder discriminatorio para mortalidad, con un AUROC mejor en el caso del lactato. En un modelo de regresión logística, la pendiente de ReOx y el valor del lactato sérico fueron los mejores predictores de mortalidad intrahospitalaria. En este estudio también se buscó el valor pronóstico en cuanto a disfunción orgánica a las 24 horas. Las variables derivadas de  $StO_2$ , el lactato sérico, la presión arterial sistólica y la edad fueron diferentes en función de la presencia de disfunción orgánica con  $SOFA \geq 2$  a las 24 horas, aunque con un AUROC pobre. El hecho de que para el análisis de los objetivos se incluyeran las tres cohortes de pacientes, incluidos los pacientes que consultaban a urgencias sin signos de infección, puede implicar un importante sesgo que dificulte la interpretación de sus resultados. Otros trabajos llevados a cabo con poblaciones formadas exclusivamente por pacientes sépticos han referido resultados similares, dando especial importancia al valor pronóstico de la pendiente de ReOx<sup>43,44</sup>.

Leone y col<sup>39</sup>, en un estudio similar al nuestro que incluía pacientes con shock séptico, encontraron que un valor basal de  $StO_2$  bajo se relacionaba con la mortalidad, y que esta asociación no aparecía respecto al nivel de lactato, la saturación venosa central de oxígeno ( $SvcO_2$ ) o la dosis de noradrenalina.

En un estudio retrospectivo, la presencia de un valor basal de  $StO_2 < 70\%$  en pacientes enfermos de cáncer que consultaban a urgencias con sospecha de sepsis, fue predictivo de ingreso en UCI<sup>53</sup>. No se objetivó relación con la mortalidad, aunque dado que se trataba de una población de pacientes de alto riesgo de mortalidad por su patología de base, se contabilizó únicamente la mortalidad a los 10 días de ingreso. En este trabajo, se excluyeron los pacientes que presentaban un valor de  $StO_2 > 90\%$  basal. Iyegha y col<sup>54</sup> detectaron que en una población de pacientes críticos de una UCI postquirúrgica, los pacientes con valores de  $StO_2 > 90\%$  durante el ingreso presentaban

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

un pronóstico similar a aquellos con  $StO_2 < 70\%$ . Los valores altos de  $StO_2$ , al igual que los valores elevados de saturación venosa mixta de oxígeno ( $SvO_2$ ), pueden ser indicativos de gastos cardíacos elevados y alteraciones en la distribución y la utilización del oxígeno.

Por último, un estudio posterior al nuestro, mostró que en un grupo heterogéneo de pacientes críticos a los que se realizaron determinaciones de  $StO_2$  y TOV diarios durante el ingreso en UCI, la presencia de un valor basal de  $StO_2 < 70\%$  en el tercer día de ingreso se asociaba con mayor mortalidad en UCI. Los pacientes que no sobrevivieron presentaron también pendientes de DeOx y ReOx más lentas. El valor más bajo de  $StO_2$  y la pendiente de ReOx más lenta durante el ingreso fueron también predictivos de mortalidad a los 90 días, con un poder predictivo similar a la escala SOFA o los niveles de lactato<sup>42</sup>.

Uno de los principales hallazgos de nuestro estudio es que el valor de  $rSO_2$  basal, posee mayor valor pronóstico que variables como el valor de lactato sérico al ingreso. Estos datos sugieren que la determinación de  $rSO_2$  puede detectar de forma más temprana alteraciones en la oxigenación tisular que otras variables clásicas. Otros estudios llevados a cabo en el ámbito de urgencias, apoyan nuestros resultados. El grupo Shapiro<sup>52</sup> halló asociación entre el pronóstico de los pacientes que consultaban a urgencias y el valor de la pendiente de ReOx. En un trabajo que incluía a los pacientes ingresados en el hospital que eran valorados por el equipo de respuesta rápida, se encontró que el valor de  $StO_2$  estaba asociado con la mortalidad, a pesar de que no se detectaron diferencias en su valor entre los pacientes que ingresaron en UCI y los que no. Los autores concluyen que este hecho puede sugerir que esta variable facilita la identificación de pacientes que se encuentren en riesgo de peor pronóstico pero no cumplan otros criterios clásicos que indiquen su ingreso en UCI o una vigilancia más estrecha<sup>55</sup>.

El valor pronóstico de la determinación de  $rSO_2$  en pacientes sépticos se ve reforzado también por la menor mortalidad presente en los pacientes de nuestro estudio que “normalizaban” el valor de  $rSO_2$  en las primeras 24 horas de tratamiento. En un trabajo en el que se determinó el valor de  $StO_2$  de forma continua durante 24 horas a los pacientes que consultaban en urgencias por sepsis grave y shock séptico observaron que, aunque el valor basal de  $StO_2$  no se relacionaba con mortalidad, la ausencia de mejora de su valor en las primeras 24 horas de tratamiento si se asociaba a mortalidad, con un aumento del doble de riesgo de mortalidad en pacientes que mantenían un valor de  $StO_2 < 75\%$  después de una correcta resucitación<sup>56</sup>. De forma similar, en el trabajo de Creteur<sup>44</sup>, los supervivientes presentaban mejora en la pendiente de ReOx tras las primeras 24 horas de ingreso, y en el de Iyegha<sup>54</sup>, los pacientes que presentaban valores de  $StO_2 < 70\%$  en 5 días o más durante su ingreso, presentaban peor pronóstico.

## Discusión

Otro hallazgo importante de nuestro trabajo es la falta de correlación entre variables hemodinámicas como la TAM o la dosis de noradrenalina y el valor de  $rSO_2$  al ingreso y a las 24 horas. La correlación entre los valores de oxigenación tisular y sus derivados y otras variables hemodinámicas clásicas, tanto clínicas como analíticas, se ha estudiado en otros trabajos. En el trabajo comentado previamente de Leone y col<sup>39</sup>, el valor de  $StO_2$  no se correlacionó con variables clásicas como la  $SvcO_2$ , la tensión arterial, el índice cardíaco o la dosis de noradrenalina. Sí se observó una correlación débil con el valor del lactato. Soga y col<sup>57</sup> también encontraron correlación entre el valor de lactato sérico y las variables obtenidas con NIRS derivadas de la realización de un TOV en una población de pacientes sépticos. Thoof y col<sup>58</sup> recogieron un grupo de 13 pacientes con shock séptico de menos de 48 horas de evolución que requerían de una perfusión de noradrenalina. Realizaron determinaciones de  $StO_2$  y derivados del TOV a todos los pacientes con TAM de 65mmHg, y después aumentaron la dosis de noradrenalina para conseguir tensiones medias de 75 y 85mmHg, realizando nuevas determinaciones. Hallaron una correlación positiva entre la TAM y el valor de la pendiente de ReOx. También se objetivó correlación con el gasto cardíaco, de manera que se podría explicar la mejora en la pendiente de ReOx por un aumento en el flujo microvascular secundario al aumento gasto cardíaco, a pesar del posible efecto deletéreo que la vasoconstricción secundaria a la administración de noradrenalina podría tener sobre la capacidad de respuesta de la microcirculación. También en el trabajo de Georger y col<sup>59</sup> objetivaron un aumento en el valor basal de  $StO_2$  y la pendiente de ReOx a través de los cambios en la TAM y el gasto cardíaco obtenidos tras la introducción de noradrenalina.

Mesquida y col<sup>48</sup> hallaron una correlación negativa entre la TAM y la pendiente de DeOx y una correlación positiva con la pendiente de ReOx en un grupo de pacientes sépticos ingresados en UCI, estabilizados y con perfusión de noradrenalina. Los autores explican esta correlación por el papel determinante de la TAM en la presión de perfusión tisular, que es uno de los factores que influyen en la respuesta de hiperemia reactiva. Encontraron también una correlación positiva entre el valor de  $StO_2$  y la pendiente de ReOx y el valor de la  $SvcO_2$ . Esta correlación había sido propuesta previamente por este grupo. En una cohorte de cuarenta pacientes sépticos ingresados en UCI, el valor de  $StO_2$  se correlacionó con la  $SvcO_2$ , de manera que la detección de  $StO_2 < 75\%$  podía predecir una  $SvcO_2$  baja ( $< 70\%$ ), con un AUROC 0.724<sup>60</sup>.

Otros grupos han estudiado la correlación entre  $SvO_2$  o  $SvcO_2$  y  $StO_2$ . En el trabajo de Napoli y col<sup>61</sup> llevado a cabo en pacientes sépticos que consultaban en urgencias, se objetivó correlación positiva entre el valor de  $StO_2$  inicial y la  $SvcO_2$ , aunque parece que en este caso el valor de  $StO_2$  sobreestimaba valores bajos de  $SvcO_2$  y infraestimaba valores altos de forma sistemática. En cambio, el grupo de Payen<sup>43</sup>, no encontró correlación entre el valor de  $StO_2$  y la  $SvO_2$  en un grupo de pacientes sépticos, aunque en algunos pacientes infirieron la  $SvO_2$  a partir de la  $SvcO_2$ , restando 5% al

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Discusión

valor de esta, y este hecho podría haber alterado sus resultados. Sí que encontraron correlación entre la pendiente de ReOx y el valor del gasto cardíaco, y correlación negativa significativa entre esta pendiente y el lactato sérico. Mulier y col<sup>62</sup> hallaron una pobre correlación entre el valor de StO<sub>2</sub> y la SvO<sub>2</sub> en pacientes sépticos, y no hallaron correlación con el valor del lactato sérico, el déficit de bases y el nivel de gravedad según la escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II). Otro estudio que incluía únicamente pacientes sépticos con insuficiencia cardíaca izquierda determinó que existía correlación entre la diferencia entre la SvcO<sub>2</sub> y la SvO<sub>2</sub> y el valor de la pendiente de DeOx<sup>63</sup>. Por último, un trabajo que estudió la evolución en las primeras 72 horas del valor de la SvcO<sub>2</sub> y StO<sub>2</sub> en una cohorte de pacientes sépticos ingresados en UCI determinó que, aunque parecía que las variables evolucionaban en la misma dirección, la correlación entre ambas era pobre<sup>64</sup>.

A pesar de que en múltiples estudios se ha determinado el valor pronóstico de los parámetros derivados de NIRS, es difícil interpretar nuestros resultados con respecto a estos entre otros motivos por la falta de realización de un TOV en nuestros pacientes. Según los resultados de nuestro estudio previo, el valor de rSO<sub>2</sub> basal determinado en el antebrazo (músculo braquioradial) y con nuestro dispositivo, tiene valor pronóstico en cuanto a mortalidad en pacientes sépticos, y la realización de un TOV no incrementa el poder discriminatorio de la prueba. Por este motivo decidimos no realizar TOV, evitando el disconfort que supone a los pacientes conscientes, y con la consiguiente simplificación de la determinación, no sólo técnica sino también en cuanto a duración.

Otras limitaciones de nuestro trabajo son que disponemos una muestra pequeña, el hecho de que se trate de un trabajo unicéntrico, y también que la población consta únicamente de pacientes con sepsis de origen respiratorio. Todo esto dificulta la generalización de nuestros resultados a otras poblaciones de pacientes sépticos. Por otro lado, cabe destacar que la homogeneidad de la muestra aporta validez interna a nuestros resultados.

## ***PERSPECTIVAS DE FUTURO***



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Perspectivas de Futuro

Existen dos potenciales indicaciones para la determinación del  $rSO_2$  en pacientes sépticos.

Una vez establecido el valor pronóstico del  $rSO_2$  en estos pacientes, y como este parece alterarse de forma más precoz que otras variables hemodinámicas, una indicación potencialmente útil de la determinación de  $rSO_2$  en pacientes con sepsis sería la detección precoz en urgencias de pacientes graves que se beneficiarían de una resucitación más intensa y un control más exhaustivo en una UCI. En un estudio retrospectivo, los pacientes sépticos con valores de  $StO_2 < 70\%$  tenían más probabilidades de ingresar en UCI que los pacientes con valores más altos<sup>53</sup>. El estudio del grupo de Shapiro<sup>52</sup> reclutó pacientes sépticos en urgencias, hallando que una pendiente de reperfusión baja después de un TOV se asociaba con mortalidad. También Vorwerk y Coats<sup>56</sup> hallaron que los pacientes sépticos más graves presentaban valores más bajos de  $StO_2$  a su llegada a urgencias y que, además, los pacientes que no normalizaban este valor tras la resucitación en el departamento de Urgencias presentaban peor pronóstico que los pacientes que si mejoraban. En este caso, fue suficiente la determinación basal de  $StO_2$ , sin necesidad de realizar un TOV, que a pesar de ser un test técnicamente sencillo de realizar, consume tiempo y su indicación estaría más cuestionada en un entorno como el departamento de Urgencias. Nuevos estudios que incluyan pacientes sépticos en urgencias son necesarios para determinar el valor de la determinación de  $rSO_2$  en este ambiente como una variable de gravedad que ayude en la toma de decisiones como la necesidad de un tratamiento más agresivo o el ingreso en UCI.

Además de su potencial uso para identificar pacientes graves de forma temprana, la tecnología NIRS podría servir como parte de un protocolo de terapia guiada por objetivos en pacientes sépticos. Según las guías internacionales para el manejo de la sepsis grave y el shock séptico<sup>31</sup> desde la identificación del cuadro séptico se debe iniciar la terapia de soporte con los objetivos de mantener una TAM  $> 65$  mmHg y conseguir la normalización de los niveles de lactato sérico. Aún así, la restauración de estas variables macrohemodinámicas no siempre se acompaña de una mejora a nivel de la microcirculación. Al incluir la determinación de la saturación tisular de oxígeno en un terapia guiada por objetivos, una vez se consiguen los valores objetivo de las variables macrohemodinámicas, si el valor de  $rSO_2$  sigue siendo bajo, habría que seguir con la resucitación del paciente para conseguir mejorar también este parámetro. En nuestra serie, los pacientes “respondedores”, que mostraban una mejora del valor de  $rSO_2$  en las primeras 24 horas de tratamiento llegando a alcanzar valores normales, presentaban mejor pronóstico que los pacientes que no mostraban mejora o que esta no alcanzaba a superar el 60% considerado normal. Estos datos sugieren que

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Perspectivas de Futuro

monitorizar el estado de la microcirculación es importante en los pacientes sépticos y que la saturación tisular de oxígeno es un método apropiado para hacerlo.

Antes de poder incluir este valor en las recomendaciones de manejo del paciente séptico, hacen falta estudios que determinen cuál es el método más eficaz para intentar mejorar el estado de la microcirculación.

## ***CONCLUSIONES***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Conclusiones

### OBJETIVO 1

1. Los pacientes sépticos muestran alteraciones a nivel de la microcirculación que se pueden determinar a través de tecnología NIRS.
2. Aunque el valor del  $rSO_2$  en el músculo deltoides fue significativamente superior al obtenido en el braquioradial, existe una buena correlación entre las mediciones en ambos músculos.
3. A pesar de que las determinaciones en los dos grupos musculares se correlacionan no hay una buena concordancia por lo que los valores no pueden ser intercambiados. Nuestros resultados sugieren que los valores obtenidos a nivel del braquioradial reflejan mejor los cambios acontecidos en la oxigenación tisular que los obtenidos a nivel del deltoides.
4. No existen diferencias en cuanto a las determinaciones obtenidas en la extremidad dominante y la no dominante.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Conclusiones

### OBJETIVO 2

1. Existen diferencias en el estado de la microcirculación entre pacientes sépticos y voluntarios sanos determinadas a través de valoración indirecta mediante tecnología NIRS, tanto en variables estáticas como en variables dinámicas obtenidas a través de un test de oclusión vascular.
2. El valor de  $rSO_2$  basal obtenido en el músculo braquioradial es un buen predictor de mortalidad en pacientes sépticos.
3. En nuestra población, las variables obtenidas a partir de un TOV no parecen mejorar el valor pronóstico de la variable estática  $rSO_2$ .



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias Conclusiones

### OBJETIVO 3

1. La determinación del  $rSO_2$  puede ayudar a reconocer pacientes con sepsis de origen respiratorio de mayor gravedad de forma más temprana que otras variables clásicas.
2. La estabilización de las variables hemodinámicas tras la resucitación inicial de los pacientes sépticos no implica una mejora en las alteraciones de la microcirculación.
3. La ausencia de mejora del valor de  $rSO_2$  durante las primeras horas de ingreso en UCI de los pacientes con sepsis respiratoria se asocia a peor pronóstico.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## ***BIBLIOGRAFÍA***

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
VALOR PRONÓSTICO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN TISULAR DE OXÍGENO COMO EXPRESIÓN DE LA OXIGENACIÓN TISULAR EN  
PACIENTES CON SEPSIS SECUNDARIA A NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD.  
Laura Claverias Cabrera

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Bibliografía

1. World Health Association. The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Accessed February 9, 2016.
2. Brar NK, Niederman MS. Management of community-acquired pneumonia: a review and update. *Theor Adv Respir Dis*. 2010; 0:1-18.
3. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-1069.
4. Almirall J, Bolívar I, Balanzo X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15:757-763.
5. Isabel M, Aramburu I, Angeles M, et al. Atención Primaria Epidemiología de la neumonía adquirida en la comunidad. *Atención Primaria*. 2013;45(10):503-513.
6. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Resp Medicine*. 2009; 103:309-316.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et a. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(3):377-382.
8. Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodri F. Neumonía adquirida en la comunidad . Nueva normativa de la Sociedad Neumonía y Cirugía Torácica ( SEPAR ). *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543-558.
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 (2) S27-S72.
10. Moskowitz, A; Andersen, LW; Cocchi, M; Donnino M. The Misapplication of Severity-of-Illness Scores toward Clinical Decision Making. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(3):256-258.
11. Krüger S, Ewig S, Marre R, et al. Procalcitonin predicts patients at low risk of death from community-acquired pneumonia across all CRB-65 classes. *Eur Respir J*. 2008;31(2):349-355.
12. Almirall J, Bolívar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125(4):1335-1342.
13. Antunes G, Evans SA, Lordan JL, Frew AJ. Systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia and their association with disease severity. *Eur Respir J*. 2002;20(4):990-995.
14. Bauer TT, Montón C, Torres A, et al. Comparison of systemic cytokine levels in

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Bibliografía

- patients with acute respiratory distress syndrome , severe pneumonia , and controls. *Thorax*. 2000;55 (1):46-52.
15. Boussekey N, Leroy O, Georges H, Devos P, Escrivan T GB. Diagnostic and Prognostic Values of Admission Procalcitonin Levels in Community–Acquired Pneumonia in an Intensive Care Unit. *Infection*. 2005;33(4):257-263.
  16. Schuetz P, Christ-crain M, Mu B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections. *Curr Opin Crit Care*. 2007;(13):578-585.
  17. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S. Valor pronóstico de los biomarcadores procalcitonina , interleukina 6 y proteína C reactiva en la sepsis grave. *Med Intensiva*. 2012;36(8):556-562.
  18. Kakebeeke D, Vis A, de Deckere E, Sandel MH de GB. Lack of clinically evident signs of organ failure affects ED treatment of patients with severe sepsis. *Int J Emerg Med*. 2013;6(1):4.
  19. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: Microvascular dysfunction in sepsis – hemodynamics , oxygen transport , and nitric oxide. *Crit Care*. 2003;(2):359-373.
  20. Spronk E, Zandstra DF IC. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004;8:462-468.
  21. Ince C. The microcirculation in the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(4):13-19.
  22. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express*. 2007;15(23):15101-15114.
  23. Treu CM, Lupi O, Bottino DA, Bouskela E. Sidestream dark field imaging: The evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(2):69-78.
  24. Juanola X, Reina ESD. Capilaroscopia en las unidades de reumatología . Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reum*. 2004;31(9):34-40.
  25. Swiontkowski MF. Laser Doppler flowmetry-Developement and clinical application. *Iowa Orthop J*. 1991; 11:119-126.
  26. Mempel TR, Moser C, Hutter J, Kuebler WM, Krombach F. Visualization of Leukocyte Transendothelial and Interstitial Migration Using Reflected Light Oblique Transillumination in Intravital Video Microscopy. *J Vasc Res*. 2003;40:435-441.
  27. Marín-Corral, Judith, Martín-Loeches, Ignacio, Rodríguez, Alejandro, Pálizas F. Indicadores de oxigenación tisular en el paciente crítico. In: Rodríguez, Alejandro, Bodí, Maria, do Pico, José Luís, Restrepo M, ed. *Medicina Intensiva. Bases fisiopatológicas del tratamiento*. Primera ed. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2013.
  28. Weil, MH; Nakagawa, Y; Tang W et al. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock . *Crit Care Med*. 1999;27(9):1225-29.

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Bibliografía

29. Lima A, Bakker J. Near-infrared spectroscopy for monitoring peripheral tissue perfusion in critically ill patients. *Rev Bras Ter intensiva*. 2011;23(3):341-351.
30. Mayeur C, Campard S, Richard C, Teboul J-L. Comparison of four different vascular occlusion tests for assessing reactive hyperemia using near-infrared spectroscopy. *Crit Care Med*. 2011;39(4):695-701.
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43 (3): 304-377.
32. Rodriguez A, Lisboa T, Martín-Loeches I, et al. Mortality and regional oxygen saturation index in septic shock patients: a pilot study. *J Trauma*. 2011;70(5):1145-1152.
33. Bezemer R, Karemaker JM, Klijn E, et al. Simultaneous multi-depth assessment of tissue oxygen saturation in thenar and forearm using near-infrared spectroscopy during a simple cardiovascular challenge. *Crit Care*. 2009;5:1-5.
34. Bezemer R, Lima A, Myers D, et al. Assessment of tissue oxygen saturation during a vascular occlusion test using near-infrared spectroscopy: the role of probe spacing and measurement site studied in healthy volunteers. *Crit Care*. 2009;7:1-7.
35. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med*. 2012;38(6):976-983.
36. Colin G, Nardi O, Polito A, et al. Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during early goal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(2):435-440.
37. Annane D. Thenar tissue oxygen saturation monitoring: noninvasive does not mean simple or accurate! *Crit Care Med*. 2011;37(7):1828.
38. Luengo C, Cesche-Rigon M, Damoise C, Kerever S, Creteur J PD. Comparison of two different generations of "NIRS" devices and transducers in healthy volunteers and ICU patients. *J Clin Monit Comput*. 2013;27:71-79.
39. Leone M, Blidi S, Antonini F, Al E. Oxygen Tissue Saturation Is Lower in Nonsurvivors than in Survivors after Early Resuscitation of Septic Shock. *Anesthesiology*. 2017;111(2):366-371.
40. Pascual-guardia S, Árbol F, Sánchez E. Inflamación y estrés oxidativo en los músculos respiratorios y periféricos de pacientes con sepsis grave. *Med Clin*. 2013;141(5):194-200.
41. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(2):1065-1071.
42. Donati A, Damiani E, Domizi R, et al. Near-infrared spectroscopy for assessing tissue oxygenation and microvascular reactivity in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care*. 2016;20(1):311.



## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Bibliografía

43. Payen D, Luengo C, Heyer L, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*. 2009;13 (5): S6.
44. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO<sub>2</sub> in septic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1549-1556.
45. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic Near-Infrared Spectroscopy Measurements in Patients With Severe Sepsis. *Shock*. 2007;27(4):348-353.
46. Neto AS, Pereira VG, Manetta JA, Espósito DC SM. Association between static and dynamic thenar near-infrared spectroscopy and mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):226-233.
47. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):11.
48. Mesquida, J; Espinal, C; Gruartmoner G et al. Prognostic implications of tissue oxygen saturation in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2012;38:592-597.
49. Lima A, Van Bommel J, Sikorska K, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(7):1649-1654.
50. Hyttel-Sorensen S, Hessel TW GG. Peripheral tissue oximetry: comparison three commercial near-infrared spectroscopy oximeters on the forearm. *J Clin Monit Comput*. 2014;(28):149-155.
51. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J GG. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express*. 2011;2(11):3047-3057.
52. Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care*. 2011;15(5):R223.
53. Bazerbashi H, Merriman KW, Toale KM, et al. Low tissue oxygen saturation at emergency center triage is predictive of intensive care unit admission. *J Crit Care*. 2014;29(5):775-779.
54. Iyegha UP, Conway T, Pokorney K, Mulier KE, Nelson TR, Beilman GJ. Low StO<sub>2</sub> measurements in surgical intensive care unit patients is associated with poor outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(3):809-816.
55. Kidane B, Chadi SA D labio A et al. Soft tissue oxygenation and risk of mortality (STORM): an early marker of critical illness? *J Crit Care*. 2015;30:315-320.
56. Vorwerk C, Coats TJ. The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Emerg Med*

## Tesis Doctoral Laura Claverias

### Bibliografía

- J.* 2012;29(9):699-703.
57. Soga T, Sakatani K, Yagi T, Kawamorita T YA. The relationship between hyperlactatemia and microcirculation in the thenar eminence as measured using near-infrared spectroscopy in patients with sepsis. *Emerg Med J.* 2014;31(8):654-658.
  58. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R222.
  59. Georger, JF, Hamzaoui, O, Chaari, A, Maizel, J, Richard, c, Teboul J. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1882-1889.
  60. 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(6):1106-1109.
  61. Napoli AM, Machan JT, Forcada A, Corl K, Gardiner F. Tissue oxygenation does not predict central venous oxygenation in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med.* 2010;17(4):349-352.
  62. Mulier KE, Skarda DE, Taylor JH, et al. Near-infrared spectroscopy in patients with severe sepsis: correlation with invasive hemodynamic measurements. *Surg Infect (Larchmt).* 2008;9(5):515-519.
  63. Mozina H, Podbregar M. Near-infrared spectroscopy during stagnant ischemia estimates central venous oxygen saturation and mixed venous oxygen saturation discrepancy in patients with severe left heart failure and additional sepsis / septic shock. *Crit Care.* 2010; 14 (2): R42
  64. Permpikul C CC. The Temporal Changes of Tissue Oxygen Saturation ( StO<sub>2</sub> ) and Central Venous Oxygen Saturation ( ScvO<sub>2</sub> ) During Sepsis / Septic Shock Resuscitation. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(7):168-175.
  65. Backer D De, Ospina-tascon G, Creteur J, Vincent J. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 2010;36(11):1813-1825.