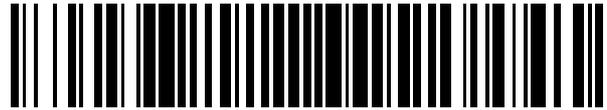


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 890**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 5/026 (2006.01)

A61B 5/083 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010 E 10768281 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2470066**

54 Título: **Método no invasivo para la evaluación de la perfusión tisular en un paciente**

30 Prioridad:

28.08.2009 WO PCT/IB2009/006903

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.04.2014

73 Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)
3 Avenue Victoria
75004 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**VALLEE, FABRICE;
MATEO, JOAQUIM y
PAYEN DE LA GARANDERIE, DIDIER**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 453 890 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método no invasivo para la evaluación de la perfusión tisular en un paciente

Diversas situaciones clínicas, tales como sepsis, hemorragia y paro cardiaco conducen a una disminución de la perfusión tisular. Consecuentemente, el dióxido de carbono resultante del metabolismo no es transportado tal como sucede en estado saludable, y la presión parcial del dióxido de carbono aumenta.

Recientemente, en la reanimación cardiovascular durante el shock séptico se está prestando más atención a los parámetros tanto de macro- como de microcirculación. Si bien se recomienda la optimización de objetivos en las así llamadas "horas de oro" en base a los parámetros macrocirculatorios (Dellinger et al., 2008), algunos pacientes continúan presentando una perfusión tisular comprometida en relación con trastornos microcirculatorios. Se ha demostrado claramente, utilizando diferentes técnicas, que la microperfusión puede resultar dañada durante el shock séptico, mediante flujometría sanguínea por láser Doppler de capas profundas de la piel (Neviere et al., 1996), reducción en la perfusión de pequeños vasos sublinguales utilizando la técnica SDF (De Backer et al., 2002), o saturación anómala de la hemoglobina tisular post-oclusión utilizando la técnica NIRS (Creteur et al., 2007). Durante la pasada década, la tonometría gástrica se hizo popular para evaluar la perfusión tisular como un índice de perfusión esplácnica. Algunos estudios mostraron claramente la relación entre una PCO₂ gástrica elevada y la persistencia de la hipoperfusión en condiciones de riesgo para la vida, incluyendo el shock séptico (Gutierrez et al., 1992; Heino et al., 1998; Levy et al., 2003a). Debido a su coste, a la técnica relativamente invasiva y al debate sobre las condiciones para realizar mediciones (con o sin un inhibidor de la bomba de H⁺), un dispositivo de tales características no es muy utilizado.

Sin embargo, el concepto de un aumento en el CO₂ tisular durante un estancamiento de la perfusión continúa siendo relevante, tal como se muestra en las publicaciones de Weil y colaboradores (Fries et al., 2006; Weil, 2000; Weil y Sun, 2001). Estos autores han demostrado claramente la elevación del CO₂ tisular durante un shock hemorrágico experimental (Jin et al., 1998; Ristagno et al., 2006) o durante un shock séptico (Fang et al., 2006). Cuando el flujo sanguíneo sistémico y regional disminuye, puede detectarse una acumulación de CO₂ mediante tonometría antes que con otros parámetros de hipoperfusión, tales como el nivel de lactato (Marik and Bankov, 2003). Este parámetro parece además adecuado para evaluar la efectividad de la reperfusión durante la reanimación. Debido a estos estudios, se han propuesto dispositivos sublinguales simples para monitorizar el nivel de CO₂ tisular. Sin embargo, este dispositivo continúa siendo costoso e incómodo para el paciente, en especial si va a ser utilizado para una monitorización continua.

En el pasado, especialmente para pacientes pediátricos para los cuales la técnica invasiva no resulta adecuada, los intensivistas han desarrollado el uso de mediciones de CO₂ transcutáneo para monitorizar el nivel adecuado de ventilación. Esta técnica impone un calentamiento de la piel mediante el electrodo para "arterializar" la sangre capilar para las mediciones de la PCO₂, de manera que la PCO₂ medida es representativa de la PCO₂ arterial (Eberhard, 2007; Mindt et al., 1982). En la práctica, el sensor se calienta de 42 °C hasta 44 °C, y hasta 45 °C (Kagawa et al., 2004) previamente a su aplicación en la piel.

También han sido propuestos sensores de PCO₂ transcutánea para mediciones de acidosis metabólica, en especial en medicina deportiva o medicina ocupacional (Rooth et al., 1987). En esta publicación, los autores utilizan los sensores a 37 °C, de manera que la PCO₂ medida es la cutánea más que la PCO₂ transcutánea.

Los inventores han demostrado en la actualidad que, contrariamente al paradigma actualmente aceptado, es posible evaluar la perfusión tisular, con una buena reactividad, mediante la medición de la PCO₂, utilizando una técnica completamente no invasiva al nivel de la piel, y sustrayendo a esta medición la PCO₂ arterial u otra medida representativa de la misma, tal como la PCO₂ al final de la espiración (end tidal). De hecho, tal como se muestra en los datos experimentales más adelante, el uso de un sensor de PCO₂ transcutánea, sin calentarlo a una temperatura superior a los 37 °C, proporciona información fiable sobre la perfusión tisular en pacientes gravemente enfermos o lesionados. Más aún, esta información puede ser utilizada como un marcador de pronóstico en determinadas condiciones, especialmente en shock séptico.

En el presente texto, se utilizarán las siguientes definiciones y notaciones:

PaCO₂ es la presión arterial parcial del dióxido de carbono.

PetCO₂ significa la presión parcial al final de la espiración del dióxido de carbono (o presión de CO₂ "end tidal").

Tanto la PCO₂ arterial como la de final de la espiración puede ser medida mediante cualquier técnica conocida por el experto en el arte.

5 La $P_{tc}CO_2$ es la presión parcial transcutánea del dióxido de carbono, es decir, la presión de CO_2 parcial medida con un sensor aplicado a la superficie de la piel en condiciones en las que el tejido bajo la superficie del sensor es arterializado, lo que significa, en la práctica, que el sensor se calienta a una temperatura de 42 °C a 44 °C. La presión parcial transcutánea del dióxido de carbono ha sido utilizada durante casi 40 años, especialmente en la infancia y en neonatos prematuros, como una medición sustituta de la PCO_2 arterial.

La P_cCO_2 es la presión parcial cutánea del dióxido de carbono, medida con un sensor de PCO_2 aplicado a la superficie de la piel en ausencia de arterialización del tejido bajo la superficie del sensor. En la práctica, esto significa que el calentamiento del sensor está limitado a la temperatura central normal (37 °C o como máximo 37,5 °C) o menos (temperatura ambiente o de la piel).

10 Un primer aspecto de la presente invención es el uso de $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ o $[P_cCO_2 - PetCO_2]$, como un indicador de la perfusión tisular en un paciente, en donde $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ es la diferencia entre la presión parcial cutánea y la arterial del dióxido de carbono de dicho paciente, y $[P_cCO_2 - PetCO_2]$ es la diferencia entre la presión parcial y la de final de la espiración del dióxido de carbono de dicho paciente. En particular, $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ y $[P_cCO_2 - PetCO_2]$ permiten la evaluación *ex vivo* de la microperfusión tisular, es decir, tanto la macro- como la microperfusión.

15 De acuerdo con la presente invención la $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ y la $[P_cCO_2 - PetCO_2]$ durante una adecuada ventilación además constituyen unos marcadores que pueden ser utilizados por los médicos para evaluar el deterioro de la circulación sanguínea de un paciente. De hecho, cuando la $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ o la $[P_cCO_2 - PetCO_2]$ son mayores que unos umbrales predeterminados, esto indica que el paciente sufre un fallo de la perfusión. Tal como se describe en la sección experimental más adelante, los inventores han determinado que cuando utilizan sus técnicas de medición, $[P_cCO_2 - PaCO_2] \geq 9$ mm Hg, o $[P_cCO_2 - PetCO_2] \geq 15$ mm Hg, es indicativo de fallo de la perfusión. Por supuesto, estos umbrales podrían ser modificados en el futuro, especialmente si se utilizan diferentes técnicas para la medición de las presiones parciales del dióxido de carbono (por ejemplo, si la P_cCO_2 se mide en un locus diferente o mediante un tipo de sensor diferente). El rendimiento del método descrito en una cantidad mayor de pacientes permitirá, además, refinar estos umbrales para detectar un fallo de la perfusión, pero puede esperarse que el umbral refinado para $[P_cCO_2 - PaCO_2]$ permanecerá por encima de 7 mm Hg, y el umbral reajustado para $[P_cCO_2 - PetCO_2]$ permanecerá por encima de 12 mm Hg.

20 Tal como se ha mencionado anteriormente, los sensores de PCO_2 han sido utilizados durante mucho tiempo para medir la $P_{tc}CO_2$ como indicador de la $PaCO_2$, lo que requiere el calentamiento del sensor a una temperatura entre 42 °C y 45 °C antes de aplicarlo a la piel (Kagawa et al., 2004). Por el contrario, de acuerdo con la invención, la presión parcial del CO_2 que se utiliza es la PCO_2 cutánea. De acuerdo con un modo de realización específico de la invención, la P_cCO_2 se mide con un sensor de PCO_2 transcutánea calentado a una temperatura de ≤ 37 °C, o aplicado a la piel sin calentamiento previo. Las localizaciones preferentes para la obtención de la P_cCO_2 de acuerdo con la presente invención, son los lóbulos de las orejas y el cuero cabelludo.

30 Otro importante aspecto de la presente invención es, por lo tanto, un método para la evaluación de fallo de la perfusión de un paciente, que comprende:

35 (i) colocar un sensor de dióxido de carbono en el lóbulo de la oreja o en el cuero cabelludo de dicho paciente, sin el calentamiento previo de dicho sensor a una temperatura significativamente superior a 37 °C (temperatura corporal normal), es decir, sin calentamiento alguno o con un calentamiento a una temperatura $\leq 37,5$ °C, preferiblemente a ≤ 37 °C, por ejemplo entre 25 y 37 °C;

40 (ii) medir una presión parcial del dióxido de carbono en la superficie de la piel (P_cCO_2);

(iii) medir la presión parcial arterial del dióxido de carbono ($PaCO_2$);

en donde $[P_cCO_2 - PaCO_2] \geq 9$ mm Hg es indicativo de un fallo de la perfusión en el paciente.

45 De manera alternativa, el método anterior puede ser realizado mediante la medición de la presión al final de la espiración del dióxido de carbono ($PetCO_2$) en lugar de la presión parcial arterial; en este caso, $[P_cCO_2 - PetCO_2] \geq 15$ mm Hg es indicativa de fallo de la perfusión en el paciente. En este modo de realización, resulta preferible realizar, además, un control de la PCO_2 arterial, ya que la diferencia entre la $PaCO_2$ y la $PetCO_2$ depende de la función pulmonar del paciente, y por lo tanto puede variar de un paciente a otro.

50 Según otro modo de realización, la invención está relacionada con el uso de $[P_cCO_2 - PetCO_2]$, para llevar a cabo una monitorización hemodinámica continua y no invasiva de un paciente en una condición de peligro para su vida. Esta diferencia es en efecto un marcador más sensible que cualquier otro parámetro descrito con anterioridad, especialmente debido a que en un estado de flujo pulmonar bajo, la PCO_2 de final de la espiración disminuye y aumenta la PCO_2 tisular.

La invención, por lo tanto, hace referencia además a un método para llevar a cabo una monitorización hemodinámica continua y no invasiva de un paciente, que comprende:

5 (i) colocar un sensor de dióxido de carbono en el lóbulo de la oreja o en el cuero cabelludo de dicho paciente, sin calentamiento previo de dicho sensor a una temperatura superior a 37,5 °C (es decir, sin ningún calentamiento o con un calentamiento a una temperatura de $\leq 37,5$ °C, preferiblemente a ≤ 37 °C, por ejemplo entre 25 y 37 °C);

(ii) medir una presión parcial del dióxido de carbono en la superficie de la piel ($PcCO_2$);

(iii) medir la presión parcial de final de espiración del dióxido de carbono ($PetCO_2$);

(iv) calcular $[PcCO_2 - PetCO_2]$,

10 en donde un aumento de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ indica un deterioro del estado hemodinámico del paciente, y una disminución de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ indica una mejora del estado hemodinámico del paciente.

Cuando se lleva a cabo el método anterior, los pasos (ii) a (iv) pueden ser realizados de forma continua o puntual, con una frecuencia que se encuentra en un rango de una vez por minuto a una vez al día. Tal como se ha mencionado anteriormente, la presión parcial arterial del dióxido de carbono se mide además de manera ventajosa (para interpretar la $PetCO_2$), por ejemplo una vez al día.

15 Según un aspecto en particular de la invención, $[PcCO_2 - PaCO_2]$ o $[PcCO_2 - PetCO_2]$ se utiliza para la predicción de la evolución de un paciente en la unidad de cuidados intensivos. Por ejemplo, para un paciente en shock séptico, una disminución de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ o $[PcCO_2 - PetCO_2]$ durante las 24 horas siguientes a la aparición del shock séptico es indicativo de un buen pronóstico, mientras que la ausencia de disminución (estado estacionario o aumento) es indicativo de un mal pronóstico. Más específicamente, los inventores han demostrado que en caso de
20 un shock séptico, $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ debe haber disminuido por debajo de determinados umbrales dentro de las 24 horas siguientes a la aparición del tratamiento del shock séptico, para que sea indicativo de un buen pronóstico. De hecho, si $[PcCO_2 - PaCO_2] \geq 16$ mm Hg, o si $[PcCO_2 - PetCO_2] \geq 25$ mm Hg 24 horas después del comienzo del tratamiento del shock séptico, esto es indicativo de un mal pronóstico (el paciente se encuentra en un riesgo de mortalidad elevado, sus oportunidades de recuperarse del shock son muy escasas).

25 Por supuesto, la presente invención se relaciona con las etapas *ex vivo* de los métodos anteriores, es decir, el cálculo de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y/o $[PcCO_2 - PetCO_2]$, seguido de la interpretación del(los) resultado(s) obtenidos, tal como se ha descrito anteriormente.

Otro aspecto de la presente invención es un dispositivo para llevar a cabo un método tal como se ha descrito anteriormente, que comprende:

30 - un primer sensor de dióxido de carbono para detectar una presión parcial del dióxido de carbono (PCO_2), donde el sensor está adaptado para fijarse en el lóbulo de la oreja y/o el cuero cabelludo y medir la PCO_2 cutánea ($PcCO_2$) de un paciente;

- un segundo sensor de dióxido de carbono para detectar una presión parcial del dióxido de carbono (PCO_2), donde el sensor se encuentra adaptado para medir la PCO_2 de final de la espiración ($PetCO_2$) de un paciente intubado; y

35 - un ordenador conectado de manera operativa a ambos sensores, en donde dicho ordenador calcula la diferencia entre las presiones parciales del dióxido de carbono medidas por dichos sensores.

El ordenador comprende, al menos, medios de cálculo, pero puede también, de manera ventajosa, comprender una memoria para almacenar todos los datos de cada paciente, de manera que se pueda obtener el historial de la monitorización hemodinámica para cada paciente.

40 De acuerdo a un modo de realización preferente, el dispositivo comprende adicionalmente un tercer sensor de dióxido de carbono, donde dicho tercer sensor está adaptado para medir la PCO_2 arterial ($PaCO_2$). En este caso, el ordenador calcula $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$. De manera alternativa, la PCO_2 arterial se mide por medios independientes del dispositivo, y el valor obtenido se introduce en el ordenador a través de una interfaz. Otra alternativa es utilizar el primer sensor para medir puntualmente la PCO_2 transcutánea (y por lo tanto, $PaCO_2$),
45 calentando de manera transitoria dicho sensor.

El dispositivo de acuerdo a la presente invención puede además comprender medios de indicación conectados de forma operativa al ordenador, en donde los medios de indicación indican el grado de perfusión del paciente asociado con las presiones parciales de dióxido de carbono detectadas. De manera opcional, el dispositivo además

comprende un circuito para generar una alarma que indica un cambio de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ en el tiempo. El ordenador puede ser programado de manera que la señal suene cuando $[PcCO_2 - PetCO_2]$ se eleve más de un valor predeterminado, por ejemplo 15 mm Hg para indicar un fallo de la perfusión. Para un paciente que ya tiene un fallo de la perfusión pero para el que la $[PcCO_2 - PetCO_2]$ se encuentra por debajo de 25 mm Hg, este umbral puede ser
5 aumentado a 25 mm Hg, de manera que la señal suena si el estado del paciente empeora.

Otras características de la invención resultarán también obvias en el transcurso de la siguiente descripción de los datos experimentales obtenidos por los inventores y que proporcionan a la misma el soporte experimental requerido, sin limitar su alcance.

Leyendas de las figuras

10 Figura 1: Comparación del valor de referencia de la $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ entre pacientes de control de la UCI y pacientes con shock séptico. *, **, ***: $p < 0,05, 0,01, 0,001$.

Figura 2: Curvas ROC que comparan la capacidad de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ (línea continua) y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ (línea discontinua) para distinguir los pacientes en shock y los de control en la línea de referencia. Área de la curva ROC: 0,95 (0,85 – 0,99) y 0,96 (0,86- 0,99) para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$, respectivamente. Los mejores
15 valores de corte fueron 9 mm Hg para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y 15 mm Hg para $[PcCO_2 - PetCO_2]$.

Figura 3: Evolución desde H0 hasta H36 y comparación entre supervivientes y no supervivientes de SvcO2 (%), rendimiento cardíaco (l/min), PAM (mmHg), PVC (mmHg), $[PcCO_2 - PaCO_2]$ (mmHg), y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ (mmHg). Expresada como \pm DE (desviación estándar) media.

Figura 4: Curvas de ROC que comparan la capacidad de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ (línea continua) y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ (línea discontinua) para distinguir supervivientes de no supervivientes en 24H. Áreas de la curva ROC $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ fueron 0,85 (0,66- 0,95) y 0,87 (0,69- 0,96), respectivamente. Un umbral de 16 mm-Hg para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y 25 mmHg para $[PcCO_2 - PetCO_2]$ (línea discontinua) distinguió los supervivientes de los no
20 supervivientes con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90%.

Figura 5: Relación entre cambios en la $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y la $[PcCO_2 - PetCO_2]$ y cambios en la microperfusión tisular (UPT delta) evaluada mediante láser Doppler durante 16 cargas de volumen (fluid challenges).
25

Ejemplos

Los objetivos del presente estudio fueron: 1- proponer el uso de mediciones de la PCO_2 transcutánea en una condición normotérmica (37°C) como una medición de la PCO_2 cutánea: ($PcCO_2$); 2- validar tal medición como un
30 indicador de la hipoperfusión de la piel en el shock séptico; 3- evaluar el interés del gradiente entre la PCO_2 arterial y la PCO_2 cutánea $[PcCO_2 - PaCO_2]$ como un marcador de hipoperfusión y una mejora terapéutica; 4- proponer un gradiente continuo no invasivo entre la PCO_2 de final de espiración y la PCO_2 cutánea $[PcCO_2 - PetCO_2]$ como alternativa para evaluar el impacto de la macro- y microcirculación en la perfusión cutánea en la fallo circulatorio inducido por shock séptico.

Materiales y métodos

35 **Población de estudio:** Se estudiaron treinta pacientes en shock séptico dentro de un periodo de 24 horas después de la aparición del shock séptico. Se estudiaron 15 pacientes en la UCI hemodinámicamente estables sin infección y se consideraron como control.

Protocolo de estudio: Para los pacientes sépticos y los pacientes de "control", se recopilaron los siguientes parámetros: parámetros de temperatura central, hemodinámica sistémica y respiratorios, PCO_2 cutánea ($PcCO_2$) y recibieron tratamiento. Los tiempos para la recopilación de datos en los pacientes sépticos fue: justo antes de la
40 inclusión (H0) y cada 6 horas desde la H0 hasta la H36 o hasta su fallecimiento. En cada momento, se tomaron muestras de sangre venosa central y arterial para el análisis de gases en sangre venosa central y arterial. Además se recopilaron datos hemodinámicos sistémicos, muestras de sangre y $PcCO_2$ justo antes y 10 min después de llevar a cabo una carga de volumen (fluid challenge): expansión del volumen de 500 ml de suero salino o 250 ml de
45 gelatina infundida en 15 minutos.

Medición de la PCO_2 cutánea: La PCO_2 cutánea se midió en el lóbulo de la oreja con un monitor TOSCA 500, (TOSCA®, Radiometer Copenhagen, Dinamarca) (Eberhard et al., 2002). El sensor fue calibrado *in vitro*, y a continuación se fijó en la pinza provista para ser colocada en el lóbulo de la oreja después de la aplicación de una
50 gota de gel de contacto (Eberhard et al., 2002). Después de unos pocos minutos para el equilibrado del valor de la $PcCO_2$, las mediciones pudieron ser grabadas. En el presente estudio, el sensor se calentó a 37 °C en lugar de a 42 °C, y la corrección automática (4 mm Hg) (Hazinski y Severinghaus, 1982) no fue utilizada.

Gradientes de dióxido de carbono: Se calcularon gradientes de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ justo después de la inclusión (H0) y cada 6 horas desde la H0 hasta la H36 o hasta el fallecimiento.

5 *Evaluación del flujo sanguíneo de microcirculación:* para separar el deterioro microcirculatorio final de la macrocirculación, el flujo sanguíneo microcirculatorio en la piel ($F_{Sm\ piel}$) se midió en 16 pacientes en el otro lóbulo, en la misma localización que la $PcCO_2$, utilizando láser Doppler ((Transonic systems HT107/HT207). La medición con láser Doppler se realizó también durante la carga de fluido tal como se ha descrito anteriormente (Levy et al., 2003b).

Resultados

Comparación entre pacientes con shock séptico y pacientes de control

10 En la línea de referencia, $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ fueron significativamente más altas en los pacientes con shock séptico que en los pacientes de control: $20,3 \pm 11,1$ versus $5,9 \pm 2,1$ mm Hg y 30 ± 12 versus 10 ± 4 mm Hg, $p < 0,0001$, respectivamente (Figura 1). El área bajo la curva ROC fue de 0,95 (0,85- 0,99) para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y de 0,96 (0,86- 0,99) para $[PcCO_2 - PetCO_2]$. Un umbral de 9 mmHg para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ distinguió a los pacientes en shock de los pacientes de control con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 93%. Un umbral de 15 mmHg para $[PcCO_2 - PetCO_2]$ distinguió los pacientes en shock de los pacientes de control con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 87% (Figura 2).

Evolución de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ en los pacientes con shock séptico

20 Entre los 30 pacientes con shock séptico incluidos, 23 (77%) sobrevivieron y 7 fallecieron (23%). En la línea de referencia, no hubo una diferencia estadísticamente significativa para cualquiera de los parámetros hemodinámicos, valor de gravedad y tratamiento recibido entre los supervivientes y los no supervivientes. Durante las siguientes 36 horas de evolución, las $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ disminuyeron de forma significativa en los supervivientes ($20,2 \pm 11,1$ hasta $10,2 \pm 4,3$ mmHg y $31,3 \pm 12,8$ hasta $20,3 \pm 10,3$ mmHg, $p < 0,01$, respectivamente). Durante el mismo intervalo de tiempo, la evolución de los parámetros macro-hemodinámicos, tales como la presión arterial media (PAM), la presión venosa central (PVC), el rendimiento cardiaco (RC) y la saturación venosa central ($SvcO_2$), no fue diferente entre supervivientes y no supervivientes (Figura 3).

$[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ en la H24 y su relación con la evolución

30 En la H24, $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ fueron significativamente más altas en los no supervivientes que en los supervivientes: $27,3 \pm 13,5$ versus $11,4 \pm 4,5$ mm Hg y 34 ± 10 versus 20 ± 10 mmHg, $p < 0,01$ respectivamente (Figura 3). Las áreas bajo las curvas ROC para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ fueron 0,85 (0,66- 0,95) y 0,87 (0,69- 0,96), respectivamente. Un umbral de 16 mmHg para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y de 25 mmHg para $[PcCO_2 - PetCO_2]$ distinguió los supervivientes de los no supervivientes con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% (Figura 4).

Variación aguda de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ durante las cargas de volumen (fluid challenges)

35 En los 30 pacientes con shock séptico, se realizaron 66 cargas de volumen (fluid challenge). Durante las cargas de volumen, las $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y $[PcCO_2 - PetCO_2]$ disminuyeron de forma significativa: de $14,5 \pm 7,2$ a $12,7 \pm 7,2$ mm Hg y desde $23,4 \pm 8,7$ hasta $21,7 \pm 8,5$ mm Hg, $p < 0,001$, respectivamente.

Relación con el flujo sanguíneo microcirculatorio ($F_{Sm\ piel}$)

40 En los 16 pacientes para los que se midió el ($F_{Sm\ piel}$) en el lóbulo de la oreja contralateral (unidad de perfusión tisular UPT (Schabauer y Rooke, 1994)), la carga de volumen aumentó de forma significativa el ($F_{Sm\ piel}$): desde 23 ± 11 hasta 29 ± 16 (26%), $p < 0,01$. Este aumento en la TPU estaba fuertemente e inversamente correlacionado con la disminución de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ o de $[PcCO_2 - PetCO_2]$: $r^2 = 0,74$, $p < 0,001$ y $r^2 = 0,67$, $p < 0,001$, respectivamente (Figura 5).

Discusión

45 Este estudio muestra que: (1) un valor de corte de 9 mm Hg para el gradiente de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ medido en el lóbulo de la oreja a 37 °C distingue los pacientes en shock de los que no sufren shock, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 93%. (2) La evolución de un gradiente tal de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ se relacionó mejor con el pronóstico de los pacientes con shock séptico que los parámetros de macro-circulación. (3) $[PcCO_2 - PaCO_2]$ disminuyó durante la carga de volumen en correlación con el aumento del $F_{Sm\ piel}$. (Láser Doppler). (4) Estos resultados también se observaron utilizando un gradiente continuo y estrictamente no invasivo de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ en pacientes con ventilación mecánica.

En primer lugar, el calentamiento del sensor a la temperatura corporal normal permitió: 1) normalizar la tonometría para comparar fisiológicamente a los pacientes entre sí; 2) limitar ampliamente el impacto de la PCO₂ arterial sobre la PCO₂ cutánea, ya que la arterialización de la sangre fue menor que durante el calentamiento entre 42 hasta 44 °C; 3) evitar la sustracción de la constante metabólica (Hazinski y Severinghaus, 1982). En estas condiciones, la PCO₂ cutánea es significativamente más elevada en los pacientes con shock en comparación con los pacientes de control (Figura 1). Esto podría dar como resultado un aumento en el metabolismo tisular lo que conduce a una mayor producción de CO₂ o a una severa reducción en el flujo sanguíneo local que limpia el CO₂ producido, o ambos. La diferencia con la PCO₂ arterial, o con la PetCO₂ sustituta, limita el impacto de la PCO₂ arterial y la función pulmonar, una razón para apoyar el uso del gradiente más que la PCO₂ cutánea por sí sola.

En segundo lugar, la evolución de los gradientes de P_cCO₂ durante las 36 horas de tratamiento intensivo diferencia los supervivientes de los no supervivientes mejor que los parámetros de macro-circulación (Figuras 3 y 4). Estos resultados son nuevos ya que el uso de la PCO₂ transcutánea medida a 42 – 44 °C no pudo distinguir supervivientes y no supervivientes en dos estudios recientes (Yu et al., 2007; Yu et al., 2006). El uso de estos gradientes son entonces relevantes durante el estado de shock para predecir la evolución (Levy et al., 2003a; Weil, 2000). La PCO₂ cutánea a una temperatura corporal normal se ajusta mejor a la perfusión tisular que los parámetros macro-hemodinámicos o los parámetros de oxigenación.

En tercer lugar, los gradientes de ([P_cCO₂ - PaCO₂] y [P_cCO₂ - PetCO₂]) pueden además ser utilizados como un monitor para la respuesta al tratamiento, especialmente para el volumen sanguíneo según se ha sugerido por el efecto de la carga de volumen (fluid challenge). Más importante, la reducción en los gradientes de PCO₂ se correlacionó bien con el aumento del flujo sanguíneo microcirculatorio de la piel durante la carga de volumen (Figura 5).

Finalmente, incluso cuando la PCO₂ arterial no se mide, el gradiente de [P_cCO₂ - PetCO₂] estrictamente no invasivo puede ser utilizado de forma continua para monitorizar la perfusión tisular (Figuras 1 a 5).

Referencias

Creteur, J., Carollo, T., Soldati, G., Buchele, G., De Backer, D. and Vincent, J.L. (2007) The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med*, 33, 1549-1556.

Creteur, J., De Backer, D., Sakr, Y., Koch, M. and Vincent, J.L. (2006) Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med*, 32, 516-523.

De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.C., Dubois, M.J. and Vincent, J.L. (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 98-104.

Dellinger, R.P., Levy, M.M., Carlet, J.M., Bion, J., Parker, M.M., Jaeschke, R., Reinhart, K., Angus, D.C., Brun-Buisson, C., Beale, R., Calandra, T., Dhainaut, J.F., Gerlach, H., Harvey, M., Marini, J.J., Marshall, J., Ranieri, M., Ramsay, G., Sevransky, J., Thompson, B.T., Townsend, S., Vender, J.S., Zimmerman, J.L. and Vincent, J.L. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*, 34, 17-60.

Eberhard, P. (2007) The design, use, and results of transcutaneous carbon dioxide analysis: current and future directions. *Anesth Analg*, 105, S48-52.

Eberhard, P., Gisiger, P.A., Gardaz, J.P. and Spahn, D.R. (2002) Combining transcutaneous blood gas measurement and pulse oximetry. *Anesth Analg*, 94, S76-80.

Fang, X., Tang, W., Sun, S., Huang, L., Chang, Y.T., Castillo, C. and Weil, M.H. (2006) Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 34, S447-453.

Fries, M., Weil, M.H., Sun, S., Huang, L., Fang, X., Cammarata, G., Castillo, C. and Tang, W. (2006) Increases in tissue P_co₂ during circulatory shock reflect selective decreases in capillary blood flow. *Crit Care Med*, 34, 446-452.

Gutierrez, G., Palizas, F., Doglio, G., Wainsztein, N., Gallesio, A., Pacin, J., Dubin, A., Schiavi, E., Jorge, M., Pusajo, J. and et al. (1992) Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet*, 339, 195-199.

Hazinski, T.A. and Severinghaus, J.W. (1982) Transcutaneous analysis of arterial PCO₂. *Med Instrum*, 16, 150-153.

- Heino, A., Hartikainen, J., Merasto, M.E., Alhava, E. and Takala, J. (1998) Systemic and regional pCO₂ gradients as markers of intestinal ischaemia. *Intensive Care Med*, 24, 599-604.
- Jin, X., Weil, M.H., Sun, S., Tang, W., Bisera, J. and Mason, E.J. (1998) Decreases in organ blood flows associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol*, 85, 2360-2364.
- 5 Kagawa, S., Otani, N., Kamide, M., Gisiger, P.A., Eberhard, P. and Severinghaus, J.W. (2004) Initial transcutaneous PCO₂ overshoot with ear probe at 42 degrees C. *J Clin Monit Comput*, 18, 343-345.
- Levy, B., Gawalkiewicz, P., Vallet, B., Briancon, S., Nace, L. and Bollaert, P.E. (2003a) Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*, 31, 474-480.
- 10 Levy, M.M., Fink, M.P., Marshall, J.C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S.M., Vincent, J.L. and Ramsay, G. (2003b) 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 29, 530-538.
- Marik, P.E. and Bankov, A. (2003) Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med*, 31, 818-822.
- 15 Mindt, W., Eberhard, P. and Schafer, R. (1982) Monitoring of PCO₂ by skin surface sensors. *Biotelem Patient Monit*, 9, 28-35.
- Nakagawa, Y., Weil, M.H., Tang, W., Sun, S., Yamaguchi, H., Jin, X. and Bisera, J. (1998) Sublingual capnometry for diagnosis and quantitation of circulatory shock. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 1838-1843.
- Neviere, R., Mathieu, D., Chagnon, J.L., Lebleu, N., Millien, J.P. and Wattel, F. (1996) Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 153, 191-195.
- 20 Ristagno, G., Tang, W., Sun, S. and Weil, M.H. (2006) Role of buccal PCO₂ in the management of fluid resuscitation during hemorrhagic shock. *Crit Care Med*, 34, S442-446.
- Rooth, G., Ewald, U. and Caligara, F. (1987) Transcutaneous P_{O2} and PCO₂ monitoring at 37 degrees C. *cutaneous P_{O2} and PCO₂*. *Adv Exp Med Biol*, 220, 23-32.
- 25 Schabauer, A.M. and Rooke, T.W. (1994) Cutaneous laser Doppler flowmetry: applications and findings. *Mayo Clin Proc*, 69, 564-574.
- Weil, M.H. (2000) Tissue PCO₂ as universal marker of tissue hypoxia. *Minerva Anesthesiol*, 66, 343-347.
- Weil, M.H., Nakagawa, Y., Tang, W., Sato, Y., Ercoli, F., Finegan, R., Grayman, G. and Bisera, J. (1999) Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med*, 27, 1225-1229.
- 30 Weil, M.H. and Sun, S. (2001) Tissue capnometry. *Crit Care Med*, 29, 460.
- Yu, M., Chapital, A., Ho, H.C., Wang, J. and Takanishi, D., Jr. (2007) A prospective randomized trial comparing oxygen delivery versus transcutaneous pressure of oxygen values as resuscitative goals. *Shock*, 27, 615-622.
- Yu, M., Morita, S.Y., Daniel, S.R., Chapital, A., Waxman, K. and Severino, R. (2006) Transcutaneous pressure of oxygen: a noninvasive and early detector of peripheral shock and outcome. *Shock*, 26, 450-456.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para obtener *ex vivo* un indicador de perfusión tisular en un paciente, que comprende calcular la $[PcCO_2 - PaCO_2]$ o la $[PcCO_2 - PetCO_2]$, en donde la $PcCO_2$ es la presión parcial cutánea del dióxido de carbono de dicho paciente, medida con un sensor de dióxido de carbono sin calentamiento previo de dicho sensor a una temperatura superior a 37,5 °C, la $PetCO_2$ es la presión parcial de final de espiración (end tidal) del dióxido de carbono, y la $PaCO_2$ es la presión parcial arterial del dióxido de carbono del mismo paciente, en donde el resultado obtenido es un indicador de la perfusión tisular.
2. Método según la reivindicación 1, en donde el sensor de dióxido de carbono utilizado para la medición de la $PcCO_2$ ha sido colocado en el lóbulo de la oreja o en el cuero cabelludo de dicho paciente.
- 10 3. Método según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el sensor de dióxido de carbono utilizado para medir la $PcCO_2$ ha sido aplicado a la piel de dicho paciente sin calentamiento previo.
4. Método para evaluar el fallo de la perfusión de un paciente, que comprende:
- (i) obtener un indicador de perfusión tisular mediante un método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
- 15 (ii) comparar el resultado obtenido con un umbral predeterminado;
- en donde si el resultado obtenido en la etapa (i) es superior a dicho umbral predeterminado, es indicativo de fallo de la perfusión en el paciente.
5. Método según la reivindicación 4, en donde dicho umbral predeterminado es 9 mmHg para $[PcCO_2 - PaCO_2]$ y dicho umbral predeterminado es 15 mmHg para $[PcCO_2 - PetCO_2]$.
- 20 6. Método para realizar *ex vivo* una monitorización hemodinámica no invasiva y continua de un paciente, que comprende:
- (i) obtener $[PcCO_2 - PetCO_2]$ mediante el método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
- (ii) observar la evolución de $[PcCO_2 - PetCO_2]$, en donde un aumento de la $[PcCO_2 - PetCO_2]$ indica un deterioro del estado hemodinámico del paciente, y una disminución de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ indica una mejora del estado hemodinámico del paciente.
- 25 7. Método para predecir *ex vivo* la evolución de un paciente en shock séptico, que comprende:
- (i) obtener un indicador de perfusión tisular de dicho paciente mediante un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;
- (ii) repetir la etapa (i) al menos una vez;
- 30 (iii) comparar los resultados obtenidos en las etapas precedentes;
- en donde una disminución de $[PcCO_2 - PetCO_2]$ y/o de $[PcCO_2 - PaCO_2]$ durante las 24 horas siguientes al comienzo del tratamiento del shock séptico es indicativa de un buen pronóstico, y la ausencia de disminución es indicativa de un mal pronóstico.
- 35 8. Método según la reivindicación 7, en donde $[PcCO_2 - PetCO_2] \geq 25$ mm Hg, o $[PcCO_2 - PaCO_2] \geq 16$ mm Hg 24 horas después del comienzo del tratamiento del shock séptico es indicativo de un alto riesgo de mortalidad.
9. Dispositivo para llevar a cabo un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:
- un primer sensor de dióxido de carbono para detectar una presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), donde el sensor está adaptado para ser fijado al lóbulo de la oreja y/o el cuero cabelludo y medir la PCO_2 cutánea ($PcCO_2$) de un paciente sin el calentamiento previo de dicho sensor a una temperatura superior a 37,5 °C;
- 40 un segundo sensor de dióxido de carbono para detectar una presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2), donde el sensor está adaptado para medir la PCO_2 de final de la espiración ($PetCO_2$) de un paciente intubado; y un ordenador conectado de forma operativa a ambos sensores, en donde dicho ordenador calcula la diferencia entre las presiones parciales del dióxido de carbono medidas por dichos sensores.

10. Dispositivo según la reivindicación 9, que además comprende un tercer sensor de dióxido de carbono para medir la PCO_2 arterial (PaCO_2).

5 11. Dispositivo según las reivindicaciones 9 y 10, que además comprende medios de indicación conectados de forma operativa al ordenador, en donde los medios de indicación indican un grado de perfusión del paciente asociado con las presiones parciales de dióxido de carbono detectadas.

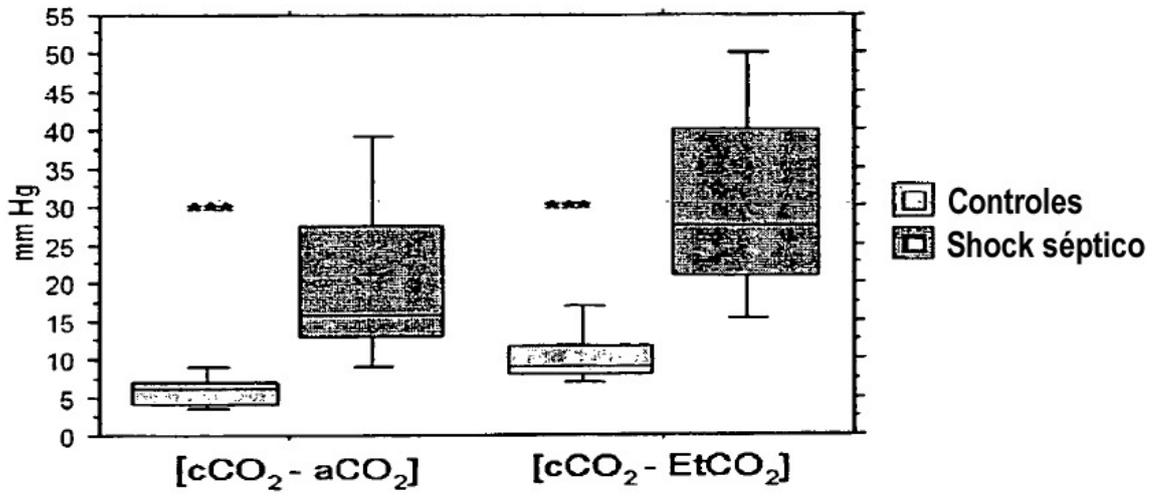


Figura 1

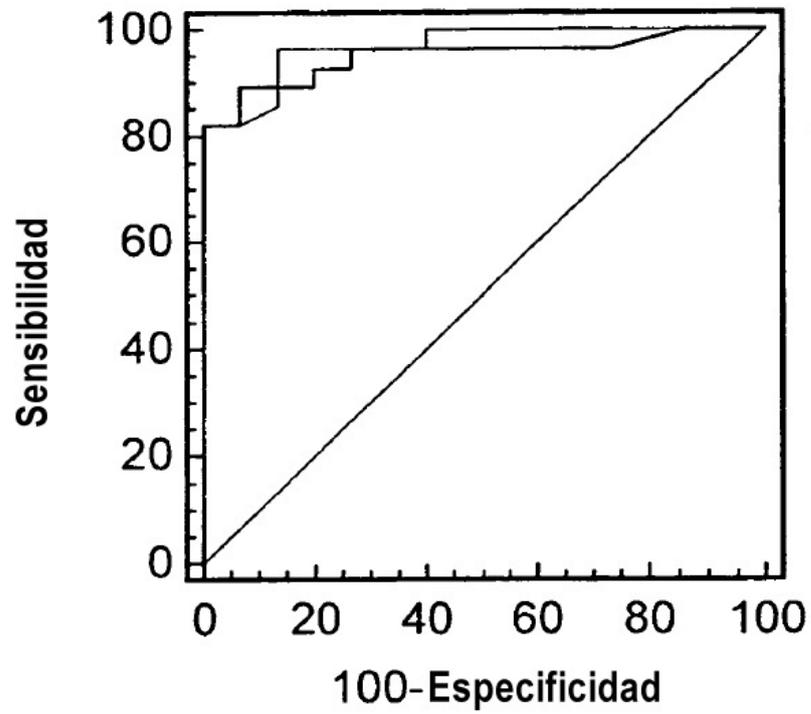


Figura 2

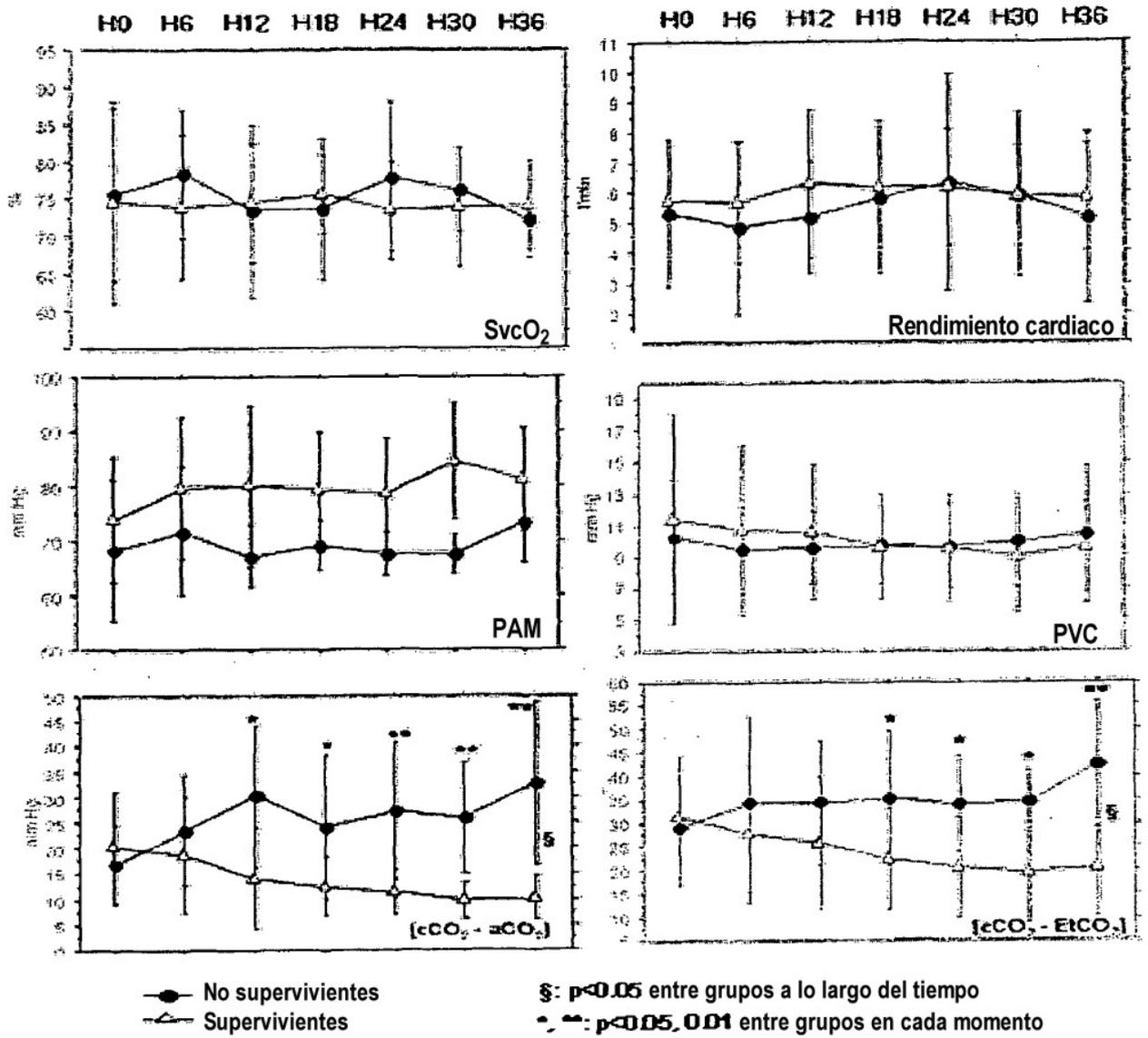


Figura 3

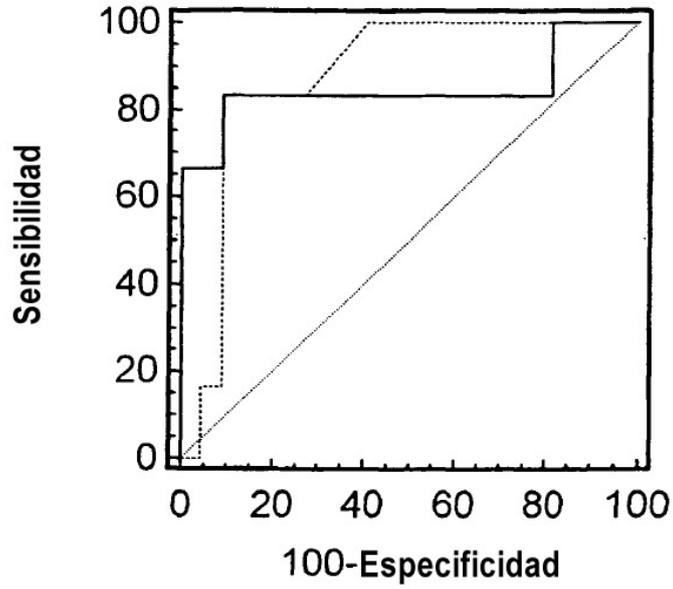


Figura 4

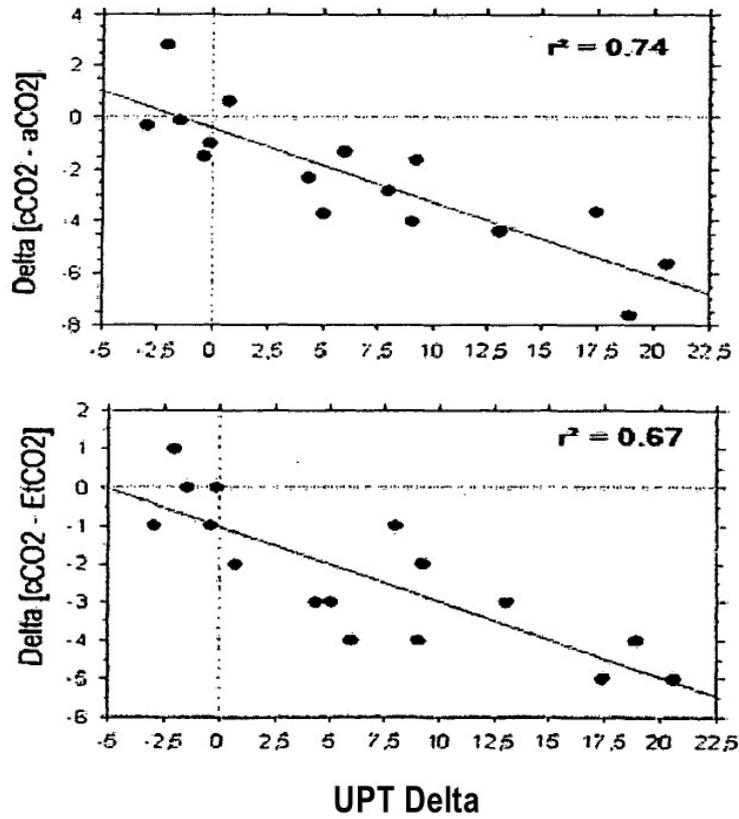


Figura 5