



Artículo de investigación

Efectos del reto de líquidos sobre el acople ventrículo arterial en un biomodelo porcino de choque endotóxico

The effect of fluid challenge on ventriculo-arterial coupling in an endotoxic shock swine bio-model

Juan José Diaztagle MD^a
Jorge Iván Alvarado MD^b
Juan Daniel Caicedo MD^c
Guillermo Arturo Ruiz MD^d
Juan Camilo Bejarano^e
Diana Carolina Pinilla^f
Nicolás Andrés Zambrano^f
Gustavo Adolfo Ospina^g
Luis Eduardo Cruz^h

^a Servicio de Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Depto. de Ciencias Fisiológicas Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

^b Depto. de Ciencias Fisiológicas Universidad Nacional de Colombia, Anestesiólogo, Centro Policlínico del Olaya. Bogotá DC, Colombia.

^c Medicina Interna. Depto. de Ciencias Fisiológicas. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

^d Veterinario Anescol. Instituto de Simulación Médica (INSIMED). Bogotá DC, Colombia.

^e Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

^f Semillero de Investigación Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^g Intensivista, Unidad de Cuidado Intensivo, Fundación Valle de Lili, Profesor Universidad ICESI, Cali, Colombia.

^h Depto. de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el reto de líquidos es una prueba que consiste en administrarlos y medir la respuesta hemodinámica mediante el cambio del gasto cardíaco (GC), aunque solo medir el GC resulta insuficiente. El acople ventrículo-arterial (AVA) (elastancia arterial efectiva/ elastancia telesistólica: Eae/Ets) aparece como una variable que evalúa el estado cardiocirculatorio en forma integral. **Objetivo:** evaluar el AVA en un biomodelo de choque endotóxico y durante retos de líquidos. **Materiales y métodos:** biomodelo de choque endotóxico (9 porcinos). Se midieron variables hemodinámicas cada hora desde un tiempo 0 (T0) hasta

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: agosto 3 de 2022
Fecha aceptado: junio 21 de 2023

Autor para correspondencia:
Dr. Juan José Diaztagle
jjdiaztagle@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1414

T6. Se realizaron 5 retos de líquidos entre T0 y T4. El tiempo de hipotensión se denominó TH0. Se calcularon diferencias de medianas de variables entre T0-T4. Se clasificaron los retos en dos grupos según el delta del AVA (AVA posreto-AVA prerreto), en $\Delta\text{AVA} \leq 0$ o > 0 , se midieron variables antes y después de cada reto. Se determinó la relación lactato/piruvato (L/P) en T0, T3 y T6, se establecieron correlaciones entre la diferencia LP T6-T0 y de variables hemodinámicas. *Resultados:* el AVA aumentó (1.58 a 2.02, $p=0.042$) por incremento en la Eae (1.74 a 2.55; $p=0.017$). El grupo $\Delta\text{AVA} \leq 0$ elevó el GC (4.32 a 5.46, $p=0.032$) y el poder cardíaco (PC) (0.61 a 0.77, $p=0.028$). El Δ L/P se correlacionó con el Δ del índice de choque sistólico y diastólico ($r=0.73$), pero no con el del AVA. *Conclusión:* durante el choque endotóxico el AVA aumentó de manera significativa. Durante el reto de líquidos el grupo $\Delta\text{AVA} \leq 0$, elevó el GC y PC. El Δ L/P no se correlacionó con variables del AVA.

Palabras clave: acople ventrículo-arterial, reto de líquidos, gasto cardíaco, sepsis, choque séptico, endotoxemia.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: fluid challenges (FCs) consist of measuring hemodynamic response through changes in cardiac output (CO) after fluid administration, although only measuring CO proves insufficient. Ventrículo-arterial coupling (V-A) (effective arterial elastance / tele-systolic elastance: $E(a)/E_{ts}$) are variables used for a comprehensive cardiac and circulatory status appraisal. *Objective:* to evaluate V-A in an endotoxic shock bio-model by FCs. *Materials and methods:* an endotoxic shock bio-model (9 pigs). Hemodynamic variables were measured every hour from time 0 (T0) to T6. Five FCs were performed between T0 and T4. Hypotension time was referred to as HT. The median differences in variables between T0-T4 were calculated. Challenges were classified into two groups according to V-A delta (post-challenge V-A - pre-challenge V-A). In $\Delta\text{V-A} \leq 0$ or > 0 , variables were measured before and after each FC. The lactate to pyruvate (L/P) ratio was determined at T0, T3 and T6. Correlations between the LP T6-T0 difference and hemodynamic variables, were established. *Results:* V-A increased (1.58 to 2.02, $p=0.042$) as Eae increased (1.74 to 2.55; $p=0.017$). CO (4.32 to 5.46, $p=0.032$) and cardiac power (CP) (0.61 to 0.77, $p=0.028$) increased, in the $\Delta\text{V-A} \leq 0$ group. The ΔLP correlated with the systolic and diastolic shock index ($r=0.73$), but not with V-A. *Conclusion:* V-A increased significantly during endotoxic shock. The $\Delta\text{AVA} \leq 0$ group, showed elevated CO and CP during FC. ΔLP did not correlate with any of the V-A variables.

Key words: ventrículo-arterial coupling, fluid challenge, cardiac output, sepsis, septic shock, endotoxemia.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El choque séptico es un estado patológico que se caracteriza por un compromiso de la función cardiocirculatoria secundario a un proceso infeccioso, en el que presenta una disminución del tono vascular y grados variables de hipovolemia.¹ Teniendo en cuenta este aspecto, los líquidos endovenosos han sido parte del manejo de estos pacientes^{2,3} y su administración debe hacerse con cautela, debido a que la sobrecarga hídrica es frecuente en estos casos y se ha relacionado con desenlaces adversos.⁴ Por esta razón se recomienda la realización de retos de líquidos o la utilización de índices dinámicos de precarga, para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarán con su administración.^{3,5}

El reto de líquidos clásicamente se ha descrito como una prueba en la cual se administran líquidos endovenosos y se evalúa la respuesta macro-hemodinámica del paciente. Específicamente se mide el gasto cardíaco (GC) o el índice cardíaco (IC) antes y después de la infusión de líquidos.⁵

Un paciente que aumente el GC o el IC más de 10-15% se define como “respondedor a líquidos” y se considera que se beneficia del manejo con líquidos. Sin embargo, esta forma de evaluación puede ser insuficiente ya que parte del supuesto de que el incremento del GC mejorará la perfusión tisular, lo cual no sucede en todas las ocasiones.^{5,6} Por este motivo diversos autores sugieren que la evaluación de la administración de líquidos debe realizarse teniendo en cuenta una valoración más amplia de las variables fisiológicas.^{1,7,8}

En este contexto, la evaluación del acople ventrículo-arterial (AVA) surge como una nueva forma de aproximarse a la fisiología cardiocirculatoria desde una perspectiva macrodinámica en el paciente crítico.^{9,10} Algunos estudios han relacionado esta variable con desenlaces clínicos y han documentado su modificación ante diversas terapias en tales pacientes, incluyendo la sepsis.¹¹⁻¹³ Se conoce poco acerca de la evolución de esta variable en contextos experimentales

de endotoxemia y de su comportamiento ante la valoración de la respuesta hemodinámica durante retos de líquidos, en comparación con otras variables fisiológicas. El objetivo del presente trabajo es evaluar el AVA durante la realización de retos de líquidos y establecer su relación con otras variables hemodinámicas en un modelo porcino de choque endotóxico.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente artículo analiza los resultados de un biomodelo animal de sepsis, que ha sido descrito previamente.¹⁴ En resumen, se realizó un biomodelo de choque endotóxico en nueve cerdos hembras (Yorkshire). La anestesia fue por vía inhalatoria con isoflurano a una concentración de 1.5%, con dosis de 1.5 concentración alveolar mínima (CAM). En todos los animales se canalizó la vena yugular interna y la arteria femoral para la inserción de un catéter venoso central y otro arterial (PiCCO®) (PV2015L20-A).

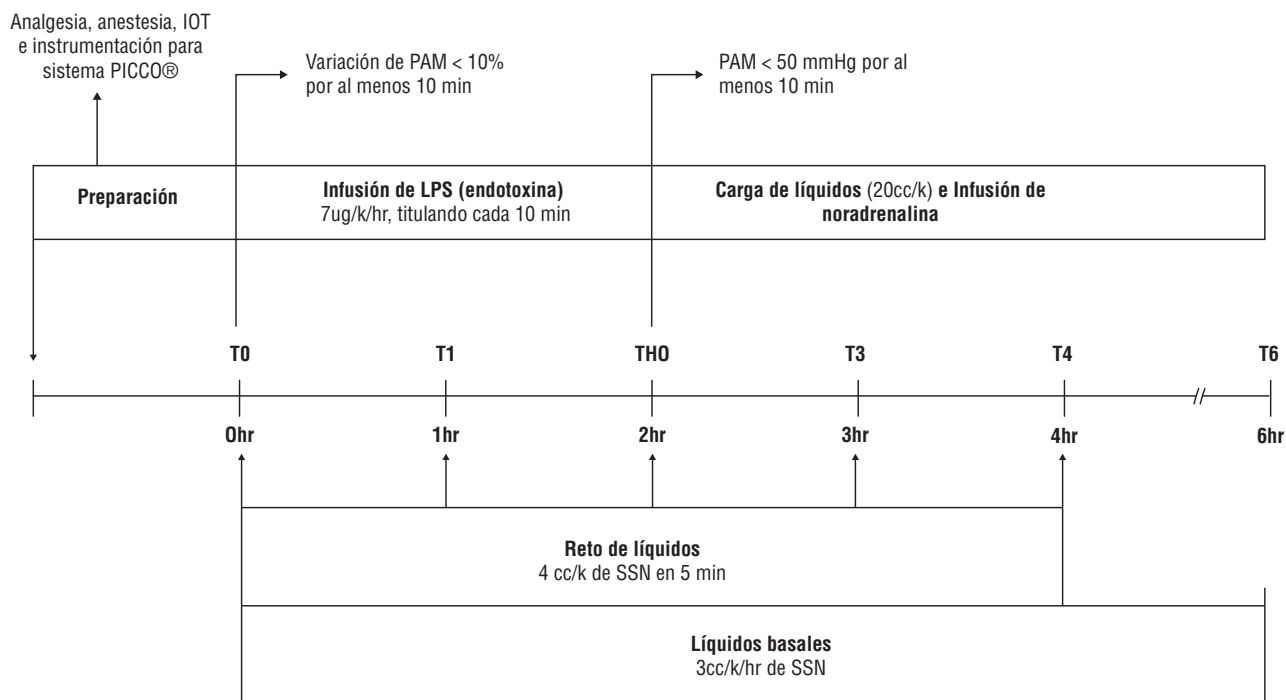
Protocolo experimental

Posterior a la inducción anestésica y la instrumentación del animal, se esperó la estabilidad hemodinámica, definida

como una variación de la presión arterial media (PAM) <10% por al menos 10 minutos. A partir de este momento, los animales recibieron una infusión continua de endotoxina (LPS E-Coli 055: B5, Sigma, St. Louis, MO) a través del catéter venoso central a una tasa de infusión de 7 µg/k/hora, titulándola cada 10 minutos (7, 14 y 20 µg/k/hora) hasta alcanzar 20 µg/k/hora. La infusión de endotoxina se suspendió cuando se llegó a un periodo sostenido de hipotensión (PAM < 50 mmHg por al menos 10 minutos). El tiempo de inicio de la endotoxina fue denominado T0 y el de hipotensión sostenida, TH0.¹⁵

Al alcanzar el TH0, se administró una carga de líquidos a una dosis de 20 cc/k en 20 a 30 minutos a través del catéter venoso central y después se inició una infusión de noradrenalina a 0.05 µg/k/min. Esta tasa fue aumentando 0.05 µg/k/min cada 5 minutos hasta que se alcanzó una PAM de 65 mmHg. Desde el T0, se completó un periodo de observación de 6 horas, durante el cual el animal recibió una infusión de 3 cc/k/hora de solución salina normal (SSN).

Al completar el protocolo todos los animales fueron sacrificados mediante eutanasia por un médico veterinario certificado, de acuerdo con los criterios internacionales establecidos para este procedimiento por la Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA). El resumen del diseño experimental se representa en la **figura 1**.



IOT:intubación orotraqueal; LPS:lipopolisacárido; PiCCO:pulse contour cardiac output PAM:presión arterial media, SSN:solución salina normal.

Figura 1. Protocolo de choque endotóxico. Fuente: los autores.

Retos de líquidos y medidas fisiológicas

Se realizaron 5 retos de líquidos. El primero en el tiempo T0 y luego se realizó uno cada hora. Si el tiempo para realizar un reto de líquidos coincidía con el TH0, se realizaba el reto y luego se completaba la carga de 20 cc/k establecida en el protocolo de reanimación del animal. El reto de líquidos consistió en la administración de 4 cc/k de SSN vía intravenosa, en infusión durante 5 minutos por el catéter venoso central. Se midieron las siguientes variables fisiológicas antes y después de cada reto, mediante el método de termodilución transpulmonar: GC, fracción de eyección global (FEG); volumen telediastólico global (VTDG); índice de función cardíaca (IFC); y dp/dt max, volumen sistólico (VS). Se determinaron también la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC).

Se calcularon las siguientes variables: presión telesistólica (PTS)= $PAS \times 0.9$; volumen telesistólico (VTS)= $VTDG/4 - VS$; poder cardíaco (PC)= $PAM \times GC/451$; índice de choque sistólico (ISS)= FC/PAS ; índice de choque diastólico (ISD)= FC/PAD ; elastancia arterial (Eae)= PTS/VS ; elastancia telesistólica (Ets)= PTS/VTS ; y acople ventrículo/arterial (AVA)= Eae/Ets .

Los retos de líquidos se clasificaron según el cambio del AVA. Aquellos en los cuales el delta del AVA (AVA prerreto-AVA posreto) fue ≤ 0 , se clasificaron como “respondedores”, mientras que los >0 fueron “no respondedores”. Se realizaron mediciones de lactato y piruvato al T0, T3 y T6 del experimento. Se calculó la relación lactato/piruvato (L/P) en cada uno de estos tiempos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio (guía del INH)¹¹, la resolución 008430 de 1993 expedido por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la Ley 84 de 1989 expedida por el Congreso de Colombia, el Estatuto Nacional de protección de animales y las guías de reporte de experimentos in vivo (Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) Guidelines).¹² El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia (CB-FMVZ-UN-031-19) y se llevó a cabo en el laboratorio de simulación del Instituto de Simulación Médica (INSIMED) entre enero y diciembre 2019.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentan en términos de medidas de tendencia central (medianas) y de dispersión (rangos intercuartílicos - RIQ). Se realizó una prueba ANOVA

no paramétrico de una sola vía para determinar los cambios en las variables según progresaba el tiempo entre T0 y T4.

Se analizaron los grupos de “respondedores” y “no respondedores” clasificados según el cambio del AVA. En cada uno se establecieron las diferencias de medianas para el PC, FEG, IFC, ISD, ISS, Eae, Ets, dp/dt max y VS, comparando los valores antes y después del reto.

Se calculó el coeficiente de correlación entre el delta del AVA en cada reto y el delta de las variables fisiológicas. Este último se definió como la diferencia entre el dato posreto menos el dato prerreto de cada variable.

Se estableció la correlación entre el cambio de la relación L/P en las 6 horas de observación (L/P T6- L/P T0) y el cambio de las variables fisiológicas PC, FEG, IFC, ISD, ISS, Eae, Ets, dp/dt max, SV y AVA (T4-T0). Para este último cálculo se tuvieron en cuenta los datos prerreto. Los datos se analizaron usando el software estadístico *stata versión 17*. Un p -valor < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Un total de 9 biomodelos experimentales fueron analizados, con una mediana de edad de 4 meses ($P_{25-75}=4-5$) y de peso de 50 k ($P_{25-75}=47-51$). La mediana del tiempo para la realización de la hipotensión fue 169 minutos ($P_{25-75}=118.5 - 201.5$), de tal forma que se realizaron dos retos de líquidos antes del TH0 y tres a partir de TH0.

Entre T0 y TH0 la PAS, la PAM, PAD disminuyeron de manera significativa. Se observó un aumento con significancia estadística del ISS, ISD. No se observaron cambios con significancia estadística entre estos tiempos en los valores del AVA: 1.58 ($P_{25-75}=1.38-1.81$) y 1.56 mmHg/mL ($P_{25-75}=1.13-1.91$) $p=0.757$; la Ets= 0.95 ($P_{25-75}=0.90-1.53$) y 0.95 mmHg/mL (0.74-1.11), $p=0.250$; y la Eae= 1.74 ($P_{25-75} 1.50-1.82$) y 1.38 mmHg/mL ($P_{25-75} 1.14-1.59$), $p=0.380$ (tabla 1).

Entre TH0 y T4, se observó una elevación significativa del AVA de 1.56 a 2.02 ($P_{25-75}=1.92-3.16$), $p=0.03$, a expensas de un aumento en la Eae de 1.38 a 2.55 mmHg/ml ($P_{25-75}=2.13-2.93$), $p=0.00$, coincidente con la utilización de la noradrenalina. También se notó una disminución estadísticamente significativa del FEG, de 41% ($P_{25-75}=32-46$) a 27% ($P_{25-75}: 22-34$), $p=0.03$ (tabla 1).

Al clasificar los retos de líquidos según la respuesta del AVA, se observó que 35 (78%) fueron “respondedores” (disminución del AVA posterior al reto), mientras que 10 (22%) fueron “no respondedores”. Al comparar los cambios de las variables hemodinámicas, se observó que en los respondedores que en no respondedores, 92 mmHg ($P_{25-75}: 76-102$) vs. 78.5 mmHg ($P_{25-75}: 77-89$) respectivamente; así como la PAD 50 mmHg ($P_{25-75}: 39-56$) vs. 45,5 mmHg ($P_{25-75}: 41-50$) respectivamente (tabla 2).

Tabla 1. Variables fisiológicas de datos prerreto de líquidos, (mediana, RIQ p25-75)

	T0	T1	TH0	T3	T4
PAS (mmHg)	95 (86-110)	96 (92-109)	68 (64-76)	*78 (70-99)	**94 (89-102)
PAD (mmHg)	54 (46-70)	55 (51-80)	35 (32-37)	*41 (39-43)	**52 (50-57)
PAM (mmHg)	68 (59-84)	66 (62-91)	48 (44-50)	*52 (49-54)	**67 (64-69)
IS sistólico	1,05 (0,88-1,08)	0,95 (0,89-1,2)	1,52 (1,21-1,78)	*1,71 (1,23-2,2)	1,76 (1,13-2,05)
IS diastólico	1,83 (1,43-1,96)	1,82 (1,4-2,2)	2,91 (2,84-3,47)	*2,98 (2,34-3,77)	3,48 (2,11-3,53)
GC (L/min)	4,12 (4,05-5,58)	4,32 (3,6-4,86)	5,02 (3,93-5,71)	5,06 (4,17-5,9)	4,28 (3,63-6,04)
VS (mL)	53 (43-55)	45 (38-52)	46 (38-56)	43 (33-54)	32 (25-43)
FEG (%)	38 (35-42)	36 (32-38)	41 (32-46)	41 (28-44)	27 (22-34)
dPmáx (mmHg/seg)	510 (461-854)	476 (430-663)	582 (494-698)	769 (604-904)	1216 (831-1386)
ICF	8,6 (8,3-9,6)	8,7 (7,3-9,5)	10,4 (8,75-11,5)	9,5 (6,7-13)	9,6 (6,8-13)
Eae (mmHg/mL)	1,74 (1,5-1,82)	2,07 (1,89-2,27)	1,38 (1,14-1,59)	1,61 (1,27-1,75)	**2,55 (2,13-2,93)
Ets (mmHg/mL)	0,95 (0,9-1,53)	1,09 (0,97-1,25)	0,95 (0,74-1,11)	0,95 (0,74-1,22)	1,07 (0,88-1,46)
AVA	1,58 (1,38-1,81)	1,85 (1,65-2,09)	1,56 (1,13-1,91)	1,42 (1,24-2,4)	2,02 (1,92-3,16)
PC (W)	0,62 (0,58-0,91)	0,63 (0,52-0,95)	0,49 (0,44-0,63)	0,6 (0,44-0,71)	0,58 (0,47-0,9)
Lactato (mmol/L)	3,07 (2,30-3,61)	-	6,41 (4,85-7,83)	-	11,99 (8,45-15,91)
Lactato/piruvato	2,48 (1,95-4,37)	-	4,68 (3,26-8,86)	-	6,99 (3,83-10,96)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; IS sistólico: índice de choque sistólico; IS diastólico: índice de choque diastólico; GC: gasto cardiaco continuo; VS: volumen sistólico; FEG: fracción de eyección global; ICF: índice de función cardíaca, Eae= elastancia arterial efectiva, Ets: elastancia telesistólica, AVA= acople ventrículo-arterial, PC= poder cardiaco.

*p<0.05 entre 1-4, **p<0.05 entre 4-5

Fuente: los autores.

Tabla 2. Variables hemodinámicas agrupados en Δ AVA \leq 0 y Δ AVA \geq 0. Medianas (RIQ 25-75)

	Δ AVA > 0 (n=10)		Δ AVA \leq 0 (n=35)	
	Prereto	Posreto	Prereto	Posreto
PAS (mmHg)	78,5 (77-89)	85(72-95)	92 (76-102)	92 (77-172)
PAD (mmHg)	45,5 (41-50)	47,5 (40-55)	50 (39-56)	50 (43-58)
PAM (mmHg)	56,5 (49-64)	61 (49-66)	62 (50-69)	66 (54-76)
IS sistólico	1,30 (1,11-1,71)	1,29 (1,07-1,72)	1,17 (0,98-1,75)	1,13 (0,92-1,67)
IS diastólico	2,46 (1,83-3,34)	2,36 (1,72-3,23)	2,19 (1,62-3,5)	2 (1,56-3,25)
GC (L/min)	4,59 (3,44-5,7)	5,10 (3,57-5,89)	*4,32 (3,84-6,01)	5,46 (4,39-6,76)
VS (mL)	43 (37-48)	44 (37-48)	45 (36-55)	54 (42-60)
FEG (%)	31,5 (31-42)	34 (28-41)	38 (31-44)	40 (33-46)
dPmax (mmHg/seg)	447,5 (322-904)	504 (373-790)	698 (505-878)	765 (513-1094)
IFC	3,07 (2,22-3,68)	3,42 (2,31-3,81)	9,5 (8,4-11)	10 (8,7-12)
Eae (mmHg/mL)	1,74 (1,53-2,26)	1,815 (1,38-2,3)	1,74 (1,37-2,27)	1,6 (1,4-2,17)
Ets (mmHg/mL)	0,95 (0,9-1,26)	1,01 (0,66-1,16)	1,05 (0,88-1,26)	1,04 (0,89-1,44)
AVA	1,95 (1,32-2,38)	2,01 (1,36-2,48)	1,65 (1,2-2,09)	1,47 (1,17-1,73)
PC (W)	0,57 (0,41-0,71)	0,6 (0,49-0,72)	*0,61 (0,49-0,89)	0,77 (0,6-1,02)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; IS: índice de choque; GC: gasto cardiaco; VS: volumen sistólico; FEG: fracción de eyección global; IFC: índice de función cardíaca; Eae: elastancia arterial efectiva; Ets: elastancia telesistólica; AVA: acople ventrículo-arterial; PC: poder cardiaco.

*p<0.05 entre dato prerreto y postreto. Fuente: los autores.

Tabla 3. Correlación entre Δ VAC y Δ de variables hemodinámicas

Variable hemodinámica	Coefficiente de correlación (r)
PAS (mmHg)	-0,213
PAD (mmHg)	-0,109
PAM (mmHg)	-0,170
IS sistólico	0,161
IS diastólico	0,001
Gasto cardiaco (L/min)	-0,210
VS (mL)	-0,283
FEG (%)	-0,583
dPmáx (mmHg/seg)	-0,275
IFC	-0,427
Eae (mmHg/mL)	0,063
Ets (mmHg/mL)	-0,673
PC (W)	-0,245

Δ AVA: delta del acople ventrículo arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; IS: índice de choque; GC: gasto cardiaco; VS: volumen sistólico; FEG: fracción de eyección global; IFC: índice de función cardiaca; Eae: elastancia arterial efectiva; Ets: elastancia telesistólica; AVA: acople ventrículo-arterial; PC: poder cardiaco. Fuente: los autores.

Tabla 4. Correlación entre Δ Lactato/Piruvato y Δ de variables hemodinámicas

Variable hemodinámica	Coefficiente de correlación (r)
PAS (mmHg)	-0,196
PAD (mmHg)	-0,283
PAM (mmHg)	-0,288
IS sistólico	0,736
IS diastólico	0,737
Gasto cardiaco (L/min)	0,396
VS (mL)	0,091
GEF (%)	0,257
dPmáx (mmHg/seg)	0,247
IFC	0,331
Eae (mmHg/mL)	-0,301
Ets (mmHg/mL)	-0,002
AVA	0,038
PC (W)	0,240

Δ L/P: delta de la relación lactato- piruvato. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; IS: índice de choque; GC: gasto cardiaco; VS: volumen sistólico; FEG: fracción de eyección global; IFC: índice de función cardiaca; Eae: elastancia arterial efectiva; Ets: elastancia telesistólica, AVA: acople ventrículo-arterial; PC: poder cardiaco. Fuente: los autores.

Al analizar la correlación en las variables hemodinámicas durante los retos, se observó que las principales correlaciones fueron del delta del AVA con los deltas de la FEG, $r=-0.583$, el IFC $r=-0.427$ y el PC $r=-0.245$. El delta del AVA se correlacionó mejor con el de la Ets, $r=-0,673$ que con el de la Eae, $r=0.063$ (tabla 3).

Al analizar el cambio de la relación L/P con los cambios de las variables hemodinámicas, se observó que la principal correlación se dio con el ISS, $r=0.736$, el ISD, $r=0.737$, y el IFC, $r=0.331$. No la hubo con el AVA, $r=0.038$, la Ets, $r=-0.002$ y fue débil con la Eae, $r=-0.301$ (tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio mostró que durante el desarrollo del choque endotóxico en un modelo porcino el AVA aumentó solo después del desarrollo del choque y al inicio del medicamento vasopresor, a expensas de un incremento marcado de la Eae. También, al comparar los retos de líquidos según el cambio del AVA, el grupo en el cual este disminuyó después del reto de líquidos, demostró mejoría significativa del GC y del PC. Por último, las variables del AVA no se correlacionaron con los cambios de la relación lactato/piruvato.

El AVA es una medida propuesta desde principios de los años 80 por Sunagawa y col.¹⁶ como una forma de evaluar la función vascular y ventricular en el dominio de la frecuencia. Este estudio demostró que la impedancia vascular puede reemplazarse por la Eae como variable que establezca la carga vascular y de esta forma se integra con la ya estudiada elastancia ventricular. Publicaciones posteriores simplificaron la manera de calcular la Eae¹⁷, y analizaron la medición de la Ets con métodos no invasivos¹⁸, además de relacionar estas medidas con estudios de eficiencia cardíaca.¹⁹ En los últimos 15 años, se han incrementado los reportes, en especial en el área de medicina cardiovascular²⁰ y cuidado intensivo, abordando diversas patologías con la intención de establecer el pronóstico o potencialmente guiar algunas conductas terapéuticas.^{13,21}

Algunos estudios han evaluado la importancia del AVA en pacientes con choque séptico. Guarracino y col.²² establecieron que los pacientes en esta condición presentaron mayores valores de AVA que los críticos no sépticos, encontrando disminución tanto de la Ets, como de la Eae, y estableciendo un punto de corte de 1.36, valor por encima del cual el paciente se consideró desacoplado. Estos resultados fueron confirmados en un estudio realizado en 50 pacientes con choque séptico en estadios tempranos.¹¹ En los resultados vistos en el presente estudio, durante las primeras horas del modelo de endotoxemia hubo disminución solo en la Eae, sin modificarse la Ets, de tal forma que no varió el AVA. Es posible que el poco tiempo de evolución en el desarrollo del choque en nuestro biomodelo haya influido en la poca alteración que se observó en cuanto

a la Ets, una variable fisiológica que evalúa la contractilidad cardíaca, la cual se ve afectada de forma más tardía en la evolución del choque séptico, que de hecho, no se modificó durante todo el biomodelo.

Una observación importante encontrada en los resultados fue el incremento del AVA, debido de manera principal al aumento marcado de la Eae luego del inicio de la infusión de noradrenalina. Este resultado fue semejante a la observación de Guarracino y col.²² en la cual la infusión de noradrenalina produjo una elevación notable del AVA secundaria a un aumento de la Ets, sin cambios en la misma. También son congruentes con los de Monge y col.¹⁹ quienes en un biomodelo de sepsis encontraron un aumento en la carga arterial posterior a la infusión de noradrenalina, lo cual se vio reflejado en mayor trabajo sistólico del ventrículo izquierdo y disminución de la eficiencia cardíaca. Aun cuando se ha observado que dosis altas de catecolaminas se relacionan con resultados adversos^{23,24}, el significado clínico de las alteraciones vistas en la eficiencia cardíaca después de infusiones de noradrenalina está aún por definirse.

El AVA también ha sido evaluado como predictor de respuesta hemodinámica en contextos de choque séptico. En un interesante estudio, Zhou y col.¹³, concluyeron que el AVA puede predecir la respuesta del VS luego de comenzar la noradrenalina. Aquellos pacientes con AVA alterado antes del inicio del vasopresor, fueron quienes mejoraron el VS. En otro estudio, Li y col.¹² evaluaron si las variables relacionadas con el AVA podían identificar pacientes que respondieran al volumen. Observaron que el delta de la Eae y el del AVA durante el reto de líquidos fueron menores en el grupo respondedor al volumen. Además, en pacientes en quienes disminuyó el AVA durante el reto de líquidos (delta de AVA \leq 0) se encontraron mayores cambios en los índices cardíaco (IC) y sistólico (IS). Estos últimos resultados son concordantes con el presente estudio, donde se observó un aumento significativo en el IFC y el PC en el grupo con delta de AVA \leq 0, y con los vistos por Huetter y col.²¹ en pacientes críticos de una UCI cardiorrágica. También anotaron una correlación negativa entre el delta del AVA y el del IFC, lo cual ocurrió en nuestro estudio, aunque en menor magnitud. También vimos una correlación negativa entre el delta de AVA y el FEG, PC y la Ets, una serie de medidas que evalúan en algún sentido el desempeño cardíaco.

La principal fortaleza del estudio es su naturaleza experimental, lo cual permite controlar las intervenciones, las mediciones hemodinámicas y la variable tiempo, lo cual en conjunto permite obtener datos con mayor exactitud y reproducibilidad. La debilidad más importante del trabajo es la forma de medición de la variable Ets, teniendo en cuenta que la prueba de oro es la medición invasiva utilizando un catéter de conductancia intraventricular, un procedimiento de alta complejidad técnica, y que requiere un sistema de adquisición de datos sofisticados, lo cual demanda un alto costo económico. Se han desarrollado métodos ecocardiográficos para calcular estas medidas, sin embargo,

también cuentan con limitaciones.²⁵ En una publicación reciente Li y col.¹² estimaron la Ets y el AVA, utilizando datos derivados del PiCCO con la fórmula de nuestro estudio, mostrando su potencial utilidad clínica. Otra limitación fue el bajo número de animales de experimentación, aunque en este tipo de estudios de exploración fisiológica que utiliza biomodelos los tamaños de las muestras no se calculan en la forma rutinaria, ya que no hay un estándar establecido al respecto. En general, el número de animales utilizados son semejantes al del presente estudio.

CONCLUSIÓN

Durante un biomodelo de choque endotóxico el AVA aumentó después del desarrollo de la hipotensión y del inicio de la noradrenalina. La disminución del AVA posterior a un reto de líquidos se relaciona con el aumento del GC y del PC, sin embargo las variables del AVA no se relacionaron con el desarrollo de hipoperfusión evaluado por el cambio en la relación lactato/piruvato.

AGRADECIMIENTOS

A MINDRAY Colombia y a BIMEDCO - GEMEDCO Colombia por aporta el equipo de monitoreo cardíaco y los dispositivos usados en el estudio. Además, al Instituto de Simulación Médica (INSIMED) por permitirnos usar su laboratorio de simulación para llevar a cabo el estudio.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los investigadores no declaramos conflicto de interés.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

Este proyecto recibió financiación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la salud mediante convocatoria interna para el fomento de la investigación 2021, y de la Maestría en Fisiología de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

REFERENCIAS

1. Kattan E, Castro R, Vera M, Hernández G. Optimal target in septic shock resuscitation. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):789. <https://doi.org/10.21037/atm-20-1120>.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021;47(11):1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.

3. Bakker J, Kattan E, Annane D, Castro R, Cecconi M, De Backer D, et al. Current practice and evolving concepts in septic shock resuscitation. *Intensive Care Med.* 2022;48(2):148-163. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06595-9>.
4. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>.
5. Vincent JL, Cecconi M, De Backer D. The fluid challenge. *Crit Care.* 2020;24(1):703. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03443-y>.
6. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013;41(6):1412-1420. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318275cece>.
7. Monnet X, Teboul JL. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects?. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):54. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0400-z>.
8. Vincent JL, Singer M, Einav S, Moreno R, Wendon J, Teboul JL, et al. Equilibrating SSC guidelines with individualized care. *Crit Care.* 2021;25(1):397. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03813-0>.
9. Monge García MI, Santos A. Understanding ventriculo-arterial coupling. *Ann Transl Med.* 2020;8(12):795. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.04.10>.
10. Pinsky MR, Guarracino F. How to assess ventriculoarterial coupling in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2020;26(3):313-318. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000721>.
11. Guarracino F, Bertini P, Pinsky MR. Cardiovascular determinants of resuscitation from sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2019;23(1):118. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2414-9>.
12. Li S, Wan X, Laudanski K, He P, Yang L. Left-Sided Ventricular-arterial Coupling and Volume Responsiveness in Septic Shock Patients. *Shock.* 2019;52(6):577-582. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001327>.
13. Zhou X, Pan J, Wang Y, Wang H, Xu Z, Zhuo W. Left ventricular-arterial coupling as a predictor of stroke volume response to norepinephrine in septic shock - a prospective cohort study. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01276-y>.
14. Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Ospina Tascon GA, Monge García MI, Ruiz Narváez GA, Cruz Martínez LE. Changes of operative performance of pulse pressure variation as a predictor of fluid responsiveness in endotoxin shock. *Sci Rep.* 2022;12(1):2590. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06488-x>.
15. Hatib F, Jansen JR, Pinsky MR. Peripheral vascular decoupling in porcine endotoxic shock. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(3):853-860. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00066.2011>.
16. Sunagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle. *Am J Physiol* 1983;245:H773-780. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>.
17. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation.* 1992;86(2):513-521. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.2.513>.
18. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):2028-2034. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01651-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01651-5).
19. Monge García MI, Santos A, Diez Del Corral B, Guijo González P, et al. Noradrenaline modifies arterial reflection phenomena and left ventricular efficiency in septic shock patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2018;47:280-286. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.027>.
20. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, De Carlo M, Delgado V, Lancellotti P, Lekakis J, Mohty D, Nihoyannopoulos P, Parisis J, Rizzoni D, Ruschitzka F, Seferovic P, Stabile E, Tousoulis D, Vinereanu D, Vlachopoulos C, Vlastos D, Xaplanteris P, Zimlichman R, Metra M. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402-424. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1436>.
21. Huette P, Abou-Arab O, Longrois D, Guinot PG. Fluid expansion improve ventriculo-arterial coupling in preload-dependent patients: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2020;20(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01087-7>.
22. Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, et al. Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Crit Care.* 2014;18(2):R80. <https://doi.org/10.1186/cc13842>.
23. Claude M, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, Meyssignac B, Vigne C, Zieleskiewicz L, Leone M. Norepinephrine: Not too much, too long. *Shock.* 2015;44(4):305-309. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000426>.
24. Roberts RJ, Miano TA, Hammond DA, Patel GP, Chen JT, Phillips KM, Lopez N, Kashani K, Qadir N, Cairns CB, Mathews K, Park P, Khan A, Gilmore JF, Brown ART, Tsuei B, Handzel M, Chang AL, Duggal A, Lanspa M, Herbert JT, Martinez A, Tonna J, et al. Evaluation of Vasopressor Exposure and Mortality in Patients With Septic Shock. *Crit Care Med.* 2020;48(10):1445-1453. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004476>.
25. Chowdhury SM, Butts RJ, Taylor CL, Bandisode VM, Chessa KS, Hlavacek AM, Shirali GS, Baker GH. Validation of Noninvasive Measures of Left Ventricular Mechanics in Children: A Simultaneous Echocardiographic and Conductance Catheterization Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(7):640-647. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.02.016>.