

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**VALIDACIÓN DE UN NUEVO ÍNDICE DE  
PREDICCIÓN DINÁMICA DE LA RESPUESTA AL  
VOLUMEN INDEPENDIENTE DEL MODO DE  
VENTILACIÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**ARNOLDO DE JESÚS SANTOS OVIEDO**

**Madrid, 2013**

FERNANDO SUAREZ SIPMANN, doctor en medicina, profesor visitante en la Universidad de Uppsala, Suecia

CERTIFICA: Que la tesis titulada “Validación de un nuevo índice de predicción dinámica de la respuesta al volumen independiente del modo de ventilación”, presentada por el doctorando Arnoldo de Jesús Santos Oviedo, ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión.

En este trabajo original, se presenta y valida experimentalmente un novedoso índice hemodinámico dinámico que permite predecir el estado de respuesta al volumen. Este índice se obtiene de modo mínimamente invasivo, de forma semi-continua, utilizando la monitorización convencional utilizada en la unidad de cuidados intensivos. Basado en sólidos principios que rigen las interacciones cardiopulmonares tiene la ventaja, a diferencia de los otros métodos previamente descritos, de no estar afectado por el modo de ventilación o de los parámetros ventilatorios empleados.

La información aportada por este índice es de relevancia clínica puesto que si bien el tratamiento de primera línea de todo paciente con inestabilidad hemodinámica es la administración de volumen, su aplicación indiscriminada no está exenta de riesgos. De ahí que el poder predecir la respuesta al volumen permitirá hacer un uso adecuado y más seguro de esta opción terapéutica. Para la validación de este índice, D. Arnoldo Santos ha utilizado un modelo experimental bien establecido de shock hemorrágico con el que ha obtenido información extrapolable al contexto clínico estableciendo las bases para una posterior validación en pacientes críticos.

Considero que el trabajo presentado por D. Arnoldo Santos Oviedo reúne los requisitos necesarios para ser presentado en defensa pública ante el tribunal constituido al efecto, para optar al grado de doctor en medicina.

Firma



Fernando Suarez Sipmann

Uppsala, 5 de julio de 2013

GERMÁN PECES-BARBA ROMERO, doctor en medicina y profesor asociado de medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICA: Que la tesis titulada “Validación de un nuevo índice de predicción dinámica de la respuesta al volumen independiente del modo de ventilación”, presentada por el doctorando Arnoldo de Jesús Santos Oviedo, ha sido realizada bajo mi dirección.

Se trata de un trabajo original realizado de manera experimental con el fin de ayudar a resolver un importante problema existente en el manejo cotidiano de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos. En este estudio se describe y valida un nuevo índice que predice la respuesta a la administración de fluidos intravenosos en pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica controlada o espontánea. El uso de este índice podría ayudar a resolver problemas hemodinámicos actualmente existentes en el manejo de estos pacientes.

Este índice es novedoso y utiliza recursos totalmente validados pero que han sido escasamente utilizados hasta la fecha en el manejo habitual de los pacientes, especialmente en el contexto que se plantea. La metodología utilizada para describirlo y validarlo es adecuada, habiéndose creado un diseño experimental de validación con situaciones extrapolables a la práctica clínica. De igual forma, podría ser planteada una futura validación en pacientes sobre la base de los resultados obtenidos en este estudio.

En este trabajo, D. Arnoldo de Jesús Santos Oviedo ha realizado importantes aportaciones al conocimiento actualmente existente en el campo de la monitorización durante la administración de fluidos intravenosos y el manejo de la inestabilidad hemodinámica, extraídas del análisis del efecto de la respiración sobre las variables hemodinámicas. La aportación recogida en esta tesis puede contribuir al mejor entendimiento y evaluación de la relación entre estos dos fenómenos y utilizarse para guiar la terapia de expansión de volumen intravascular.

Considero que el trabajo aquí desarrollado reúne los requisitos necesarios para ser presentado en defensa pública ante el tribunal constituido al efecto, para optar al grado de doctor en medicina.

Madrid, 5 de julio de 2013

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned below the date.

## **Agradecimientos**

Quisiera expresar mi agradecimiento al doctor Fernando Suárez Sipmann por su apoyo y colaboración en todo el desarrollo de este trabajo. Gracias a el, éste trabajo ha sido posible. En especial, gracias por sus sabios consejos y dedicación.

Al doctor Germán Peces-Barba por su gran apoyo y enorme ayuda para llevar a cabo esta tesis. Excelente en el trato y siempre dispuesto a colaborar cuando lo he necesitado. Mis más sinceros agradecimientos.

Agradezco enormemente al doctor Stephan Joeken, inventor del FRI, índice del que trata el presente trabajo, por permitirme usar este nuevo concepto, por su colaboración y asesoramiento en el desarrollo de esta tesis y por su gran generosidad.

Al doctor Carlos Castilla un excelente profesional. Indispensable en el desarrollo de los experimentos tanto por su destreza y experiencia como porque en realidad es un placer poder trabajar con él. Muchas Gracias.

A Pilar Manzano gran persona y profesional. Siempre cuidando de nosotros y haciendo que el trabajo sea más fácil. Gracias de todo corazón.

Muchas gracias a Pulsion Medical Systems por su colaboración y patrocinio para el desarrollo de este estudio. Especiales agradecimientos a Marcus Veck, Rosanna Reho y Jorg Scheier, cuando se empieza a trabajar con personas tan amables y profesionales provoca seguir adelante a pesar de lo complicado que parezca el trabajo. Espero poder volver a tener el gusto de trabajar con ellos.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Medicina Intensiva de la Fundación Jiménez Díaz por todo lo que me han enseñado y por apoyarme desde el principio de este trabajo. Gracias.

*A mi familia, ellos me han enseñado  
las cosas importantes de la vida. Los llevo  
siempre conmigo.*

# Índice

1. Introducción	7
1.1. Planteamiento del problema	7
1.2. Justificación	10
1.3. Marco teórico	12
1.3.1. Ley de Frank-Starling	12
1.3.2. Interacciones cardiopulmonares	25
1.3.3. Evaluación del estado de respuesta al volumen a través del análisis de la curva de presión arterial	34
2. Hipótesis	44
3. Objetivos	45
3.1. Objetivo general	45
3.2. Objetivos específicos	45
4. Métodos	47
4.1. Tipo de estudio	47
4.2. Modelo animal	47
4.3. Monitorización	49
4.3.1. Monitorización hemodinámica	49
4.3.2. Monitorización respiratoria	55
4.4. Protocolo	56
4.4.1. Situaciones de precarga	56
4.4.2. Modos de ventilación mecánica	57
4.4.3. Mediciones	58
4.5. Cálculo del FRI	60
4.6. Variable de referencia	67
4.7. Análisis estadístico	67
5. Resultados	69
5.1. Desarrollo del modelo	69
5.2. Variables respiratorias	71
5.3. Mediciones hemodinámicas	74
5.4. Evaluación de la respuesta al volumen	78
5.5. Capacidad del FRI para monitorizar cambios en el volumen sistólico	83
6. Discusión	89
7. Conclusiones	104
8. Bibliografía	105
Anexo 1. Publicaciones	124

# **1. Introducción**

## **1.1 Planteamiento del Problema**

La inestabilidad hemodinámica representa uno de los problemas más frecuentes e importantes en cuidados intensivos<sup>1</sup>. La administración de fluidos se recomienda como una de las primeras estrategias a valorar en pacientes que presentan esta condición<sup>1, 2</sup>. Sin embargo, actualmente no existe una manera adecuada de predecir que pacientes se beneficiarán de la administración de volumen y cuales no.

La administración de volumen en los pacientes hemodinámicamente inestables se basa en la ley de Frank-Starling. Esta ley describe que cuanto mayor sea el estiramiento del miocardio al final de la diástole (precarga), mayor será la fuerza de contracción y el volumen de sangre eyectado durante la sístole (volumen sistólico, VS). La administración de líquidos intravenosos en cantidad y velocidad suficientes aumenta el volumen de sangre dentro de las cámaras cardíacas al final de la diástole provocando el estiramiento de las fibras miocárdicas<sup>3, 4</sup>. Sin embargo, existen límites fisiológicos hasta los cuales la administración de líquidos provoca un aumento en el VS. Al sobrepasar estos límites deja de obtenerse mejoría hemodinámica y puede incluso provocarse efectos negativos cardiovasculares<sup>5</sup> y/o sistémicos<sup>6</sup>.

De acuerdo con lo anterior, la reanimación con volumen en pacientes hemodinámicamente inestables debe asegurar un estado óptimo de acuerdo con la ley de Frank-Starling. Para esto el clínico debe ser capaz de predecir si un paciente se va a beneficiar o no de la administración de volumen.

Diversos índices han sido utilizados con este propósito. Los primeros índices propuestos fueron valores estáticos de variables relacionadas con la precarga. Dentro de este grupo se encuentran medidas de presión, como la presión venosa central (PVC)<sup>7-10</sup>, y de volumen como el volumen telediastólico global (VTDG)<sup>9, 11-13</sup>. Inicialmente se propuso que por debajo de determinados valores de estas variables existe una probabilidad alta de respuesta positiva a la administración de volumen. Sin embargo, se ha demostrado que esto no se cumple en la población general<sup>14</sup>.

Como respuesta a las limitaciones de los índices descritos se introdujo posteriormente un nuevo concepto denominado monitorización hemodinámica funcional<sup>15</sup>. Ésta consiste en la evaluación dinámica de la respuesta de una variable a determinadas maniobras o condiciones en lugar de una medición estática<sup>16</sup>. De especial relevancia es el uso de parámetros derivados del efecto respiratorio en la función cardiaca para predecir la respuesta al volumen<sup>17</sup>. La respiración, por los cambios cíclicos que produce en la presión intratorácica, afecta de manera cíclica la precarga provocando alteraciones en el VS y la presión arterial (PA)<sup>15</sup>. De este análisis se derivan principalmente 2 índices: la variación del volumen sistólico (VVS) y la variación de la presión de pulso (VPP). Estos índices han probado tener una buena fiabilidad para predecir la respuesta al volumen<sup>18, 19</sup>. No obstante, su uso se encuentra limitado a pacientes en ventilación mecánica (VM) controlada y sólo con parámetros fijados en determinados valores (volumen corriente entre 8-10 ml/kg de peso, relación frecuencia respiratoria/frecuencia cardiaca limitada)<sup>20-22</sup>. Esto impide su utilización en cualquier paciente que respire de forma espontánea o que realice esfuerzos respiratorios durante la VM.



Como alternativa, en los pacientes en los cuales el PPV y el SVV no son utilizables, se ha propuesto la maniobra de elevación pasiva de piernas (EPP)<sup>23, 24</sup>. Esta maniobra simula una autotransfusión, pudiendo evaluar la respuesta a una hipotética administración de volumen sin necesidad de administrarlo. Además, su efecto se revierte poco tiempo después, lo que evitaría posibles complicaciones. Sin embargo, este método es muchas veces difícil de aplicar en pacientes inestables. Hay que reseñar también que se requiere de un método accesorio, como la medición del gasto cardiaco, para evaluar la respuesta producida.

Por lo tanto, existe un grupo importante de pacientes en los que no existe una herramienta adecuada para la valoración de la respuesta al volumen. En el presente trabajo se describe y evalúa un nuevo índice (FRI, del inglés Fluid Responsiveness Index)<sup>25</sup> que tiene el potencial de superar las anteriores limitaciones. El FRI permite predecir la respuesta a la administración de fluidos independientemente de la ventilación del paciente, espontánea o mecánica, del modo de VM y de los parámetros utilizados. Se basa en los mismos principios fisiológicos del PPV o el SVV (descritos más adelante) pero a diferencia de estos, el efecto de la respiración en la presión arterial es evaluado mediante el análisis en el dominio de la frecuencia y no del tiempo. Dada la diferencia entre la frecuencia respiratoria y cardiaca, el efecto independiente de estos fenómenos (respiración y latido cardiaco) puede ser separado y cuantificado. Así, cuanto mayor impacto tenga la respiración sobre la presión arterial, mayor será, en teoría, la posibilidad de una respuesta positiva a la administración de volumen. Mediante el análisis en el dominio de la frecuencia es posible utilizar este nuevo índice aún en presencia de respiración espontánea, principal limitación del PPV y SVV.

## **1.2 Justificación**

Actualmente existe evidencia en favor de la reanimación temprana y agresiva en pacientes en determinadas situaciones como sepsis severa y shock séptico<sup>2</sup>. Rivers *et al.* demostraron una mejoría en la supervivencia de pacientes con estas condiciones utilizando una terapia de resucitación agresiva temprana<sup>26</sup>. En su estudio, el grupo de tratamiento recibió una media de 5 litros de fluidos dentro de las primeras 6 horas.

En pacientes quirúrgicos se han reportado efectos adversos relacionados con una administración insuficiente de fluidos. Esto se ha explicado por la presencia de un volumen circulante efectivo inadecuado, redistribución preferencial del flujo sanguíneo hacia órganos vitales, disminución de flujo sanguíneo en órganos no vitales y deterioro de la perfusión tisular<sup>27</sup>. Así, en pacientes con resección de colon, una terapia de aporte de fluidos agresiva (16-18 ml/kg/h) aumentó la tensión tisular de oxígeno y el flujo sanguíneo capilar subcutáneo en comparación con una terapia conservadora (8 ml/kg/h)<sup>28</sup>. En pacientes sometidos a cirugía cardiaca, el incremento en el volumen sistólico mediante la administración de volumen mejoró la perfusión intestinal y disminuyó la incidencia de complicaciones postquirúrgicas<sup>29</sup>. En pacientes de cirugía mayor, una política de administración de fluidos guiada por objetivos redujo la estancia hospitalaria y la aparición de complicaciones postquirúrgicas<sup>30</sup>.

Por otro lado se ha observado que sólo un 40-72% de los pacientes a los que se le administra volumen responde favorablemente<sup>7, 14</sup>. Es decir, que cerca de un 50% de estos pacientes recibe al menos una administración de volumen inadecuada y está expuesto a sus potenciales efectos adversos. En estos pacientes puede retrasarse además una intervención más indicada

para su estado como la administración de inotrópicos o vasopresores<sup>16</sup>. Este hecho adquiere especial relevancia ya que se ha demostrado que la administración innecesaria de fluidos aumenta tanto la morbilidad como la mortalidad en diversos escenarios<sup>31,32</sup>.

En individuos sanos la infusión de volúmenes altos de Ringer lactato (40 ml/kg contra 5 ml/Kg en 3 horas) se relacionó con el deterioro de la función pulmonar (capacidad vital funcional, volumen espiratorio forzado en 1 segundo y flujo pico) y ganancia de peso (0.85 kg) aún después de 24 horas<sup>33</sup>.

En estudios realizados en pacientes postraumáticos, la utilización de grandes cantidades de cristaloides buscando parámetros supranormales de resucitación conllevó la aparición de edema intestinal y empeoramiento de la perfusión. Esto se relacionó con la aparición de hipertensión abdominal y síndrome compartimental abdominal<sup>34-36</sup>. Los mecanismos fisiopatológicos descritos para estas alteraciones son entre otros: fuga capilar por daño postreperfusión, disminución de la presión oncótica intravascular y aumento de la presión hidrostática capilar. Dichos mecanismos pueden estar relacionados directamente con la administración de cristaloides<sup>34</sup>.

En pacientes quirúrgicos el uso de fluidos para el tratamiento de la hipotensión asociada a la anestesia epidural<sup>37,38</sup> y para la reposición de las pérdidas intraquirófono<sup>39</sup> es una práctica habitual, pero tiene una eficacia controvertida. En pacientes de cirugía colorrectal se encontró una menor aparición de complicaciones cardiovasculares y alteraciones de la cicatrización comparando una terapia restrictiva de administración de líquidos con una política liberal<sup>39</sup>. Finalmente, se estima que entre 8300 a

74000 muertes por año podrían deberse al desarrollo de edema agudo de pulmón (EAP) postoperatorio<sup>5</sup>.

En la actualidad existe evidencia que respalda tanto la optimización del estado de volemia en pacientes médicos y quirúrgicos como el efecto adverso de la administración innecesaria de fluidos<sup>40</sup>. Por esto la administración de volumen debe hacerse bajo indicaciones claras y es necesario poder predecir la respuesta a ésta. Un índice para discriminar los pacientes que requieren administración de fluidos ayudaría a tomar las medidas terapéuticas adecuadas. Esto representaría un beneficio en la práctica clínica.

Un grupo de pacientes en los que la predicción de la respuesta al volumen puede ser de gran importancia es el de aquellos que se encuentran en ventilación espontánea. En estos pacientes la interpretación de variables fisiológicas es más difícil. Además, la administración inadecuada de fluidos puede terminar en la necesidad de intubación y ventilación mecánica. Si se confirma que este nuevo índice es capaz no sólo de predecir la respuesta al volumen, sino también de evaluar como responde el paciente a la administración de volumen, podría convertirse en una herramienta de gran aplicación clínica.

## **1.3 Marco teórico**

### **1.3.1 Ley de Frank-Starling**

La base fisiológica del nuevo índice que se pretende evaluar en este estudio es la ley de Frank-Starling. A continuación se hace una descripción de la teoría y estudios relacionados con esta ley y su evaluación.

## Descripción de la ley de Frank-Starling

En experimentos en corazón aislado realizados en la segunda mitad del siglo XIX se empieza a describir la relación entre los volúmenes y presiones de las cámaras cardíacas durante la diástole con el VS y el trabajo cardíaco (SW, del inglés *stroke work*)<sup>41, 42</sup>. Más tarde en preparaciones de corazón canino, Knowlton y Starling<sup>43</sup> realizaron estudios en los que se regulaba el retorno venoso de manera independiente. De esta manera se demostró que al aumentar el flujo sanguíneo venoso hacia el corazón, éste bombea, hasta un límite, toda la sangre que le llega. En preparaciones similares, Markwalder y Starling<sup>44</sup> manipularon directamente la presión aórtica, y con esto la resistencia a la eyección cardíaca. En estas condiciones se demostró que al mantener el retorno venoso, el gasto cardíaco (GC) es independiente de la resistencia vascular dentro de un rango alto de variación. En estos estudios se describió el papel fundamental del llenado cardíaco en la contracción miocárdica. Al relacionar el llenado cardíaco con el estiramiento de las fibras miocárdicas se describió que la magnitud de éste era proporcional a la energía de contracción<sup>45</sup>.

Hoy en día el conocimiento que se ha adquirido acerca del funcionamiento de la fibra miocárdica ayuda a explicar la relación entre su estiramiento y la energía mecánica de la contracción. Se sabe que la interacción cíclica del puente cruzado con el filamento de actina adyacente es responsable de la actividad mecánica miocárdica. Se ha descrito además que cuantos más puentes cruzados haya en contacto con los filamentos de actina, mayor será la fuerza de contracción. Los experimentos realizados por Gordon *et al.*<sup>46</sup> mostraron que la relación entre la longitud del sarcómero y su tensión en el músculo esquelético podría ser explicada en términos de solapamiento de filamentos de miosina y actina. Este grupo demostró que el grado de solapamiento de los filamentos determina la

disponibilidad para la formación de puentes cruzados. Al estirar el músculo desde una posición de reposo se produce una disminución progresiva en el doble solapamiento entre filamentos de actina, lo cual se corresponde con un aumento de la tensión. La descripción detallada de los mecanismos moleculares relacionados con la ley de Frank-Starling escapa al propósito de esta introducción, para esto se recomienda la revisión de Shiels y White de 2008<sup>47</sup>.

La relación descrita entre el grado de estiramiento de la fibra miocárdica y la contracción cardíaca brinda al corazón una posible reserva funcional. Es decir, si la longitud del sarcómero es menor que su longitud máxima, un estiramiento mayor (más cerca de su punto de elongación óptima) del miocardio durante la diástole resulta en una contracción más poderosa. La longitud del sarcómero es mayor a nivel de la mitad de la pared del corazón. En este sitio, la longitud se encuentra alrededor de 1,9  $\mu\text{m}$  cuando el ventrículo está vacío. Con el llenado ventricular alcanza su valor óptimo de 2,2  $\mu\text{m}$  (a una presión telediastólica de 10-12 mm Hg)<sup>48, 49</sup>. A estas presiones la longitud del sarcómero en otras localizaciones de la pared ventricular está por debajo de la óptima. Al incrementar las presiones de llenado, los sarcómeros en la mitad de la pared dejan de estirarse mientras que los sarcómeros en otros sitios empiezan a elongarse contribuyendo en el aumento de la fuerza de contracción. La posibilidad de reclutamiento de los sarcómeros estirados de manera subóptima representa la reserva funcional mencionada.

Esta reserva funcional constituye uno de los mecanismos más importantes para la regulación del GC<sup>50</sup>. Por esta razón su evaluación constituye una necesidad a nivel de investigación y clínico.

## **Evaluación clínica de la ley de Frank-Starling**

La posibilidad de evaluar las 2 variables que constituyen la ley de Frank-Starling, longitud del sarcómero y la energía de contracción es un reto en la práctica clínica. La relación entre estas variables se mide de manera indirecta mediante sustitutos tanto de la elongación de los miofilamentos como de la energía de su contracción. Los primeros experimentos in vitro relacionaron la energía de la contracción con el consumo de  $O_2$ <sup>45</sup>, la producción de  $CO_2$ <sup>51</sup>, y con la producción de calor<sup>52</sup>.

La elongación del miocardio se relaciona directamente con el volumen ventricular ya que el aumento de este último genera tensión en el miocardio. Esta tensión al final de la diástole se denomina precarga y puede definirse usando la ley de LaPlace. Esta ley permite relacionar la tensión de la pared de una esfera con el volumen y presión del interior de esta de acuerdo con la fórmula:

$$T = PR/2$$

donde T es la tensión de la pared, P es la presión y R es el radio de la cámara. Para cámaras con paredes gruesas esta fórmula se modifica para la obtención del estrés de la pared así:

$$\sigma = PR/2w$$

relacionándose el estrés de la pared ( $\sigma$ ) con la T y el grosor de la pared (w) así:

$$T = \sigma w$$

la precarga puede ser descrita entonces como el estrés de la pared ventricular o la tensión al final de la diástole así:

$$\text{Precarga} = (P_{vTD})(R_{vTD})/2w_v$$

donde  $P_{vTD}$  es la presión ventricular telediastólica,  $R_{vTD}$  es el radio telediastólico ventricular y  $w_v$  es el grosor de la pared ventricular<sup>53</sup>.

En la práctica la ley de Frank-Starling se evalúa relacionando la precarga con una medida de la respuesta cardiaca. El resultado de esto son las denominadas curvas de función ventricular (Figura 1). Los índices para evaluar la precarga pueden ser: medidas de presión como la presión venosa (PVC) o la presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (PCP); o de volumen como el volumen telediastólico global (VTDG), volumen sanguíneo intratorácico (VSIT), volumen telediastólico del ventrículo derecho o izquierdo. La respuesta ventricular se expresa como el volumen de sangre eyectada en 1 minuto (GC), o en 1 latido (VS)

$$GC = VS \times FC$$

donde FC es la frecuencia cardiaca; o en función del SW<sup>54</sup>, que es una aproximación útil para cuantificar y comparar las modificaciones en el consumo de energía del corazón. Este se calcula como:

$$SW = \frac{(PAM - PAu) \times VS}{100}$$

donde PAM es la presión arterial media y PAu es la presión en la aurícula.



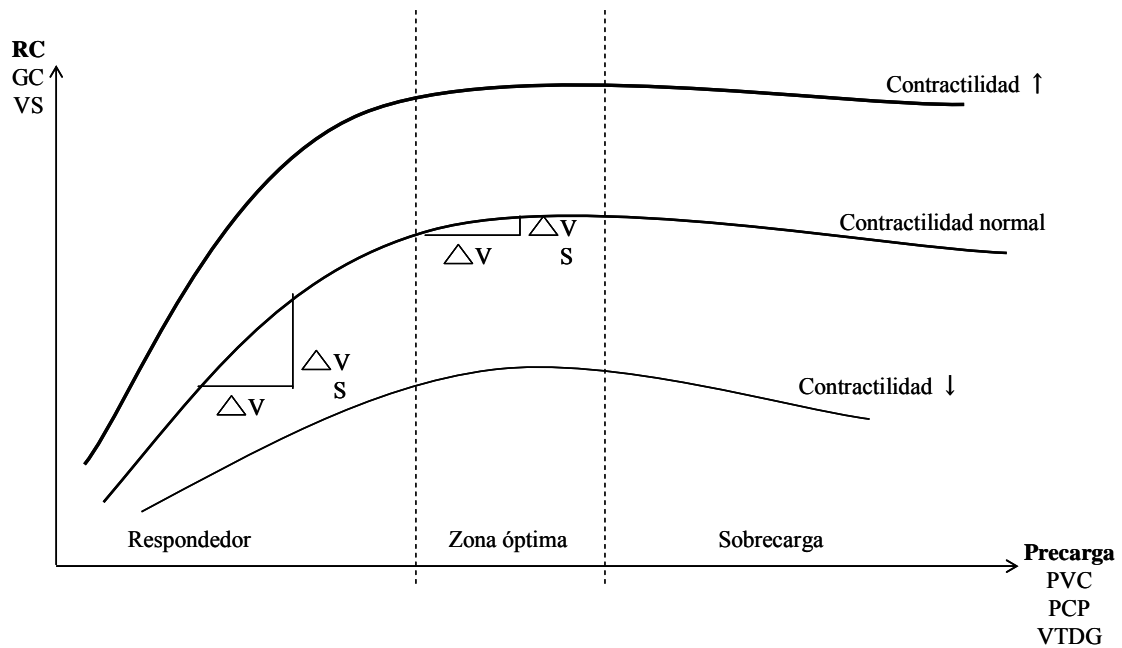


Figura 1. Curva de función ventricular. Pueden usarse diferentes variables para expresar la precarga como la presión venosa central (PVC), presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (PCP) o volumen telediastólico global (VTDG). De igual manera la respuesta cardíaca (RC) a la modificación de la precarga puede expresarse usando el gasto (GC) o volumen sistólico (VS). Se muestran 3 curvas diferentes en función de la contractilidad cardíaca y 3 zonas en función del estado de respuesta; Contractilidad aumentada, contractilidad normal y contractilidad disminuida. Se muestran también 3 zonas dependiendo del estado de la RC en relación con la modificación de la precarga (explicación en el texto).  $\Delta V$ : modificación de la volemia.  $\Delta V_S$ : modificación del volumen sistólico.

En la figura 1 se muestra de manera esquemática la información que se puede obtener mediante las curvas de función ventricular. Puede observarse como la respuesta cardíaca a la modificación de la precarga dependerá de su estado de contractilidad. Así, en presencia de un estado de contractilidad disminuido la respuesta correspondiente será de menor magnitud. Esto puede hacer que sean necesarias modificaciones de precarga de mayor magnitud para que pueda observarse un cambio en la respuesta cardíaca. Un comportamiento opuesto se observaría en una situación de contractilidad aumentada<sup>55</sup>.

También puede observarse la existencia de 3 zonas teóricas dependiendo del estado de respuesta a la modificación de la precarga: 1) zona de respondedor donde modificaciones en la precarga se corresponden con una respuesta notable; 2) zona óptima donde la mayor respuesta a la modificación de la precarga ya se ha conseguido; y 3) zona de sobrecarga donde la reserva funcional ha sido agotada y modificaciones posteriores en la precarga pueden ser perjudiciales.

Es importante tener en cuenta que en la práctica clínica la respuesta cardíaca es medida generalmente usando el VS o el GC ya que estos parámetros son de relevancia fisiológica. Sin embargo para su medición se requiere del empleo de monitorización específica. Además la interpretación de su magnitud debe hacerse siempre en función de la situación del paciente no existiendo valores absolutos de normalidad.

Por su parte, la medición de la precarga, con las herramientas de monitorización clínica disponibles, no se corresponde con la definición de ésta hecha anteriormente. Así, la interpretación de la medida usada debe hacerse teniendo en cuenta que ésta, sea de volumen o presión, representa una variación en la tensión miocárdica en función de la elasticidad del miocardio.

Por último, para evaluar la curva de función ventricular debe tenerse en cuenta además la intervención realizada para modificar la precarga. En la práctica clínica esta modificación se realiza a través de la administración de volumen para expandir el espacio intravascular. La expansión de éste produce, en función del estado del tono vascular, un aumento en el gradiente de presión que determina el retorno venoso. Es necesario entonces que el volumen administrado sea capaz de modificar el retorno

venoso en una magnitud suficiente para producir un cambio en la precarga medida. La capacidad de la herramienta de monitorización usada para detectar el cambio producido dependerá además de sus características técnicas<sup>56</sup>.

La interpretación de la curva de función ventricular brinda información útil y de relevancia clínica. Por ejemplo, puede administrarse volumen hasta que un paciente se encuentre en la zona óptima de respuesta. Sin embargo, dada su importancia clínica, un gran reto en monitorización es conocer a priori si un paciente responderá o no a la administración de volumen. Es decir conocer el estado de dependencia de precarga. A continuación se describen algunos de los índices que se han utilizado con este fin.

### **Índices de predicción de la respuesta al volumen**

Los índices usados para predecir la respuesta al volumen pueden clasificarse en estáticos, si se basan en la medición puntual de una variable, o dinámicos, si evalúan la modificación de esta variable como respuesta a una intervención o un proceso.

#### Índices estáticos

Las primeras aproximaciones para evaluar el estado de respuesta al volumen se relacionan con la medición de la precarga. Con esto se pretende determinar si el paciente se encuentra por debajo de cierto valor que se corresponda con una respuesta positiva al uso de volumen. Probablemente debido a la imposibilidad para la medición directa de los volúmenes de las cámaras cardiacas, los métodos más usados de evaluación de la precarga son variables de presión. Las dos variables ampliamente usadas en clínica son la PVC y la PAu izquierda estimada a través de la medición de la

presión de enclavamiento en la arteria pulmonar (PCP). En algunos estudios los valores de la PVC<sup>8, 13</sup> y la PCP<sup>11, 13</sup> fueron más bajos en pacientes con una respuesta positiva a la administración de volumen que en los que no la tuvieron. Sin embargo en otros estudios no se ha observado esta relación<sup>7, 9, 10, 18, 57, 58</sup>. Kumar *et al.*, en un estudio diseñado específicamente con este fin<sup>59</sup>, demostró la baja capacidad tanto de la PCP y la PVC como de sus cambios para evaluar la respuesta al volumen. Además, los cambios en estas variables no reflejaron el volumen telediastólico ni los cambios en éste. En el grupo especial de pacientes en ventilación espontánea, estos índices tampoco han demostrado capacidad para predecir la respuesta al volumen<sup>60-62</sup>.

Los volúmenes ventriculares han sido considerados mejores indicadores de la precarga cardiaca<sup>55, 59</sup> y por tanto se han propuesto también como mejores índices para predecir la respuesta al volumen. Sin embargo, en una revisión realizada por Coudray *et al.*<sup>62</sup> ni el volumen telediastólico del ventrículo derecho (VTDVD) (medido mediante catéter de Swan-Ganz) ni el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (VTDVI) (medido por ecocardiografía) resultaron ser buenos índices de predicción en pacientes con actividad respiratoria espontánea. También ha habido heterogeneidad entre los datos publicados, siendo el VTDVD significativamente más bajo en respondedores en algunos estudios<sup>10, 57</sup> pero no en otros<sup>7-9, 13</sup>. Se ha podido observar una alta tasa de respuesta con un VTDVD indexado  $<90 \text{ ml/m}^2$ , mientras que con un valor  $>138 \text{ ml/m}^2$  ha habido carencia de respuesta a la expansión, quedando un rango muy amplio (90-138  $\text{ml/m}^2$ ) de incertidumbre.

El área telediastólica del ventrículo izquierdo (ATDVI) (subrogado del volumen telediastólico) medida por ecocardiografía mostró ser un pobre

indicador de respuesta al volumen en un estudio en pacientes con ventilación espontánea<sup>63</sup>. Feissel *et al.* tampoco encontraron diferencias en esta variable entre respondedores y no respondedores<sup>12</sup>. Aunque en otros estudios<sup>11, 58</sup> se encontró que los respondedores tenían un ATDVI menor, el área bajo la curva de características operador receptor (ROC, del inglés *receiver operator characteristics*) fue pobre.

El uso de la termodilución transpulmonar (la cual se describirá más adelante) ha permitido la estimación de nuevos índices volumétricos estáticos para la predicción de la respuesta al volumen: el volumen telediastólico global (VTDG) y el volumen sanguíneo intratorácico (VSIT). Tanto el VTDG<sup>64-67</sup> como el VSIT<sup>68</sup> han demostrado tener correlación con los cambios en el VS. Sin embargo, el VTDG mostró pobre resultados en su capacidad de predicción en pacientes de cirugía cardíaca<sup>69</sup>. Además no ha sido posible la estimación de valores que permitan discriminar a respondedores de no respondedores en la población general.

### Índices dinámicos

Dentro de los índices dinámicos es de especial relevancia la evaluación del efecto hemodinámico producido por la respiración. Cíclicamente la respiración produce un cambio en el volumen de eyección y en la presión arterial (este concepto será ampliado posteriormente). Este efecto ha podido cuantificarse mediante el análisis de las ondas de presión arterial generando los siguientes índices: variación de la presión sistólica (VPS), VPP y VVS.

La VPS es la diferencia entre la presión sistólica máxima y mínima tomado como referencia un período de apnea en ventilación en presión positiva. Su mecanismo está relacionado con la alteración del VS del

ventrículo izquierdo (VI) producidos por los cambios de presión intratorácica<sup>70</sup>. Perel *et al.* encontraron un buen rendimiento de este índice para evaluar la hipovolemia en un modelo de hemorragia<sup>71</sup>. El componente de la caída de la presión con referencia a la línea de apnea, *Delta down* ha demostrado ser mejor índice para predecir la caída del índice cardiaco durante la hipovolemia<sup>72</sup>. Tavernier *et al.*<sup>58</sup> demostraron la habilidad de este componente para predecir la respuesta a la expansión. Sin embargo, Szold *et al.*<sup>73</sup> describieron que su magnitud depende tanto del grado de hipovolemia como del volumen corriente aplicado.

Debido a la relación existente entre el volumen de eyección y la presión de pulso, se ha considerado esta última una mejor estimación de la variación producida por la ventilación mecánica (VM) en el VS. Mediante la cuantificación de esta variación se calcula la denominada VPP. Bajo el mismo principio de cuantificación de la variación respiratoria en el VS, se ha propuesto otro índice, la VVS.

La VPP es fiable y mejor que la PVC, PCP y VPS para predecir la respuesta al volumen en pacientes sépticos en ventilación mecánica<sup>18</sup>. Se ha estimado un límite de 13% por encima del cual se discrimina a los pacientes que presentarán un aumento de al menos 15% en el índice cardiaco (IC) después de la administración de volumen. Además, su magnitud disminuye a medida que el paciente es expandido. También se ha confirmado la utilidad tanto de la VPP como de la VVS en pacientes en VM controlada en diferentes escenarios<sup>21, 74-77</sup>.

Sin embargo, además de perder fiabilidad en pacientes con esfuerzos inspiratorios espontáneos<sup>24, 61, 78</sup> el valor de estos índices es modificado por

variables no relacionadas con el estado de respuesta al volumen, como el volumen corriente<sup>20, 79, 80</sup> y la frecuencia respiratoria<sup>22</sup>.

El aumento del uso del ultrasonido en las unidades de cuidados intensivos ha traído consigo otros índices de utilidad en evaluación de la respuesta al volumen. La colapsabilidad de la vena cava superior estudiada mediante ecocardiografía transesofágica (ETE)<sup>81</sup> y los cambios en el diámetro de vena cava inferior medidos por ecocardiografía transtorácica (ETT)<sup>82</sup> han mostrado alta fiabilidad como índices de predicción de la respuesta al volumen. Sin embargo, en una revisión, Pinsky<sup>83</sup> recalca que las limitaciones del uso de estas variables son las mismas que para la VPP, además de la necesidad de práctica con la técnica y de requerir la presencia del evaluador a pie de cama.

El uso de ETE permite además la estimación de la velocidad de la sangre en la aorta latido a latido. Esta variable también se relaciona directamente con el VS y el estudio de sus cambios con la respiración ha demostrado capacidad para predecir la respuesta al volumen<sup>12</sup>. Al igual que con los anteriores índices, su fiabilidad sólo está demostrada en pacientes en VM controlada con un volumen corriente alrededor de 8 ml/kg.

Para subsanar estas limitaciones se han propuesto algunas maniobras como el test de variación respiratoria<sup>84</sup> y la desconexión de la VM, las cuales se basan en el mismo principio que los anteriores índices pero con variaciones específicas en los ajustes del respirador. Su utilidad no ha podido ser generalizada ni se ha logrado demostrar su beneficio.

El análisis dinámico de la presión en la PAu derecha también se ha usado para la predicción de la respuesta al volumen en pacientes con

esfuerzo inspiratorio espontáneo<sup>85</sup>. Una caída en la PAu derecha con la inspiración está relacionada con un ventrículo derecho distensible funcionando en la zona de respondedor de la curva de Frank-Starling. La ausencia de dicha caída durante la inspiración indica resistencia al retorno venoso y una baja distensibilidad del ventrículo derecho sin posibilidad de mejorar el GC mediante la expansión. Este método ha probado ser útil en paciente en ventilación espontánea<sup>85</sup>, aunque su comportamiento ha sido poco evaluado y no ha sido reproducible<sup>61</sup>. Además, para su uso necesita excursiones torácicas de suficiente magnitud para que haya una disminución de la presión pleural capaz de disminuir la PAu derecha.

El uso de la EPP ha demostrado poder predecir la respuesta al volumen en pacientes con ventilación espontánea<sup>86</sup>. Estudios clínicos reportan que esta maniobra provoca un incremento en la PCP<sup>87</sup>, en la onda E de flujo mitral<sup>88</sup> o en el tiempo de eyección ventricular<sup>24</sup> lo cual demuestra la habilidad de la EPP para modificar la precarga de manera significativa. Por otro lado, habría que tener en cuenta que muchos de los pacientes en donde sería útil la EPP pueden estar despiertos, lo cual puede hacer difícil su aplicación. También, durante la realización de la maniobra, el tronco queda a 0° y por debajo del nivel de las piernas, lo cual puede incrementar el riesgo de bronco-aspiración y neumonía nosocomial. Sumándose a los inconvenientes de la realización de la maniobra de EPP se encuentra el que requiere una medida para evaluar la respuesta a ésta. Dado que este cambio es pasajero y la duración de su efecto es de pocos minutos<sup>89</sup> debe usarse una herramienta de respuesta rápida. Por esto se ha recurrido a la medición del flujo sanguíneo aórtico descendiente mediante Doppler esofágico<sup>24, 87, 90</sup>. El uso de la sonda Doppler puede ser realmente incómoda en un paciente consciente, por lo que otros<sup>23, 63</sup> han utilizado ETT para medir el cambio en el flujo aórtico a través de la estimación del



intervalo velocidad-tiempo en la válvula aórtica. Otros índices como la VPP no han demostrado ser fiable para medir la respuesta a la EPP<sup>24</sup>. Finalmente, el volumen movilizado por la EPP depende del volumen sanguíneo total el cual puede estar severamente disminuido en pacientes hipovolémicos<sup>16</sup>.

Los índices de predicción dinámicos tienen una relevancia clínica notable actualmente. Ya que las interacciones cardiopulmonares son la base fisiológica de estos y del nuevo índice que se evaluará en este trabajo a continuación se hace una descripción de éstas.

### **1.3.2 Interacciones cardiopulmonares**

El corazón y los vasos sanguíneos pulmonares se localizan junto con los pulmones y vías aéreas dentro de un único compartimento cerrado, la caja torácica. Esta disposición hace que estas estructuras se vean afectadas por los cambios de presión y volumen que ocurren dentro del tórax.

La función respiratoria depende de cambios de presión dentro de la cavidad torácica los cuales determinan cambios de volumen pulmonar y viceversa. Estos cambios afectan a las estructuras cardiacas y vasculares dando lugar a interacciones cardiopulmonares que se reflejan a nivel sistémico. Estas interacciones existen tanto en ventilación espontánea como en ventilación mecánica controlada y asistida.

Es importante destacar que la presión de una estructura dentro de un compartimento cerrado como la caja torácica debe interpretarse de manera especial. Generalmente la presión al interior de una estructura es referida como la diferencia entre esta presión y la presión atmosférica. Esta presión atmosférica es la que se ejerce sobre la superficie exterior de la pared de

dicha estructura. Por convención esta presión atmosférica se considera como referencia con un valor de 0. Sin embargo, la situación es diferente cuando una estructura, por ejemplo una vena, se encuentra dentro de una cavidad como la caja torácica. En este caso la presión que se ejerce directamente sobre la superficie exterior de la vena será la presión del interior de la caja torácica. La presión que distiende esta vena es la diferencia entre la presión en el interior de esta y la presión en su exterior. La presión referida de esta manera se denomina presión transmural.

En ventilación espontánea el efecto de la contracción de los músculos respiratorios expande la caja torácica produciendo una disminución en la presión pleural. Esta disminución en la presión pleural aumenta la presión transmural de las estructuras circulatorias y respiratorias intratorácicas. Sobre el aparato respiratorio el resultado será un aumento en el volumen alveolar y los pulmones se llenarán de aire por el gradiente de presión creado entre éstos y la atmósfera. Los efectos en las estructuras cardiacas y vasculares estarán determinados tanto por la disminución en la presión pleural como por el aumento de volumen de los alvéolos.

En ventilación con presión positiva, por el contrario, se produce un aumento en la presión en la vía aérea durante la inspiración y por consiguiente en el volumen y presión intra-alveolares. El resultado será un aumento en la presión pleural. El efecto sobre las estructuras circulatorias estará condicionado también por el cambio en la presión pleural y por el cambio en el volumen alveolar.

Estos procesos son dinámicos y es difícil separar unos efectos de otros. Sin embargo, a continuación se intentará describir las interacciones cardiopulmonares con base en el mecanismo físico primario que las

condiciona: el cambio de volumen pulmonar, el cambio de presión intratorácica y la interdependencia ventricular. Finalmente se comentará el efecto neto observado sobre la presión arterial.

### **Interacciones cardiopulmonares condicionadas por cambios en el volumen pulmonar**

La insuflación pulmonar altera el tono autonómico y las resistencias vasculares pulmonares y, a altos volúmenes, altera también el volumen cardiaco. La mayor parte de los efectos hemodinámicos producidos por el incremento en el volumen pulmonar son puramente mecánicos<sup>91-93</sup>. La insuflación pulmonar afecta la función cardiaca y finalmente el gasto cardiaco al alterar la poscarga del ventrículo derecho (VD) y el llenado biventricular<sup>94</sup>. Estos efectos hemodinámicos están relacionados con la disposición anatómica de los vasos pulmonares.

Los vasos pulmonares pueden dividirse en 2 tipos dependiendo de la presión que les rodea y determina su área transversal<sup>95</sup>. Por un lado encontramos un tipo de vasos que se encuentran principalmente influidos por la presión intersticial, la cual, al final de la espiración, es similar a la presión intratorácica. Estos vasos se han denominado extra-alveolares y su patencia está condicionada en gran medida por las fuerzas intersticiales del pulmón<sup>96-98</sup>. Al incrementar el volumen pulmonar, las fuerzas intersticiales radiales aumentan, y al igual que en las vías aéreas, el diámetro de los vasos extra-alveolares aumenta. Similarmente, al disminuir el volumen pulmonar, la tracción intersticial radial disminuye, y los vasos extra-alveolares disminuyen su diámetro transversal.

Por otra parte se encuentran los vasos afectados principalmente por la presión alveolar llamados vasos alveolares. El incremento del volumen pulmonar por encima de la capacidad funcional residual incrementa la

resistencia de los vasos alveolares<sup>98, 99</sup>. Ya que la presión transpulmonar (presión alveolar menos la presión pleural) es la presión de distensión del pulmón, ésta aumenta con el aumento del volumen pulmonar. La presión transpulmonar es también la diferencia de presión extravascular entre los vasos alveolares y extra-alveolares, estando la presión mayor fuera de los vasos alveolares. Si la presión transpulmonar excede a la presión transmural de la circulación pulmonar, la vasculatura pulmonar se colapsará donde los vasos extra-alveolares pasen por zonas alveolares con segmentos arteriolares. Al comprimirse la vasculatura, su área transversal se reduce, incrementando la resistencia vascular pulmonar.

Al incrementar el volumen pulmonar durante la ventilación mecánica también se incrementa la distensibilidad vascular extra-alveolar<sup>100</sup> al estirar radialmente estos vasos aumentado su capacitancia<sup>101</sup>, mientras que al mismo tiempo disminuye la capacitancia de las vasos alveolares. El efecto neto sobre la resistencia vascular pulmonar depende de la suma de las resistencias en los vasos extra-alveolares y alveolares. Así, al incrementar el volumen pulmonar desde volumen residual hasta capacidad funcional residual, el efecto sobre los vasos extra-alveolares predomina y la resistencia vascular pulmonar disminuye. Al incrementar el volumen desde la capacidad funcional residual hasta la capacidad pulmonar total, los efectos sobre los vasos alveolares predominan y la resistencia vascular pulmonar aumenta.

El efecto de los cambios de volumen sobre la resistencia vascular pulmonar afecta directamente la postcarga del VD determinando por tanto su función y volumen de eyección. La modificación ocurrida sobre el volumen de eyección del VD afectará a su vez la precarga del VI al tratarse de circuitos en serie. Dicho efecto sobre el VI ocurrirá con un retraso

determinado por el tiempo de tránsito de la circulación pulmonar. Además de este efecto, la precarga del VI se verá afectada por los cambios de capacitancia en la circulación pulmonar y el efecto de exprimido de los vasos alveolares que provoca un aumento del retorno venoso pulmonar.

Por otro lado, al incrementarse el volumen pulmonar, la caja torácica se expande y el diafragma desciende, pero el corazón queda atrapado en la fosa cardiaca<sup>102</sup>. Así la presión yuxtacardiaca puede aumentar más que la presión de la caja torácica o la diafragmática<sup>103, 104</sup>. Ya que este efecto compresivo es debido a la insuflación pulmonar, puede ser visto durante la hiperinsuflación pulmonar<sup>105</sup> o durante la hiperinsuflación inducida por la ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración (PEEP, del inglés *positive end expiratory pressure*)<sup>106, 107</sup>. Se ha descrito además, que el principal determinante del incremento en la presión pleural y la presión pericárdica durante la ventilación en presión positiva es el cambio en el volumen pulmonar<sup>108</sup> y que el incremento de la presión pleural durante el incremento sostenido del volumen pulmonar es mayor que el incremento en la presión pericárdica.

### **Interacciones cardiopulmonares condicionadas por cambios en la presión intratorácica**

La PAu derecha es la presión que se opone al retorno venoso<sup>109</sup>. Las oscilaciones en la presión intratorácica durante la respiración producirán oscilaciones similares en la PAu derecha, alterando cíclicamente el gradiente de presión para el retorno venoso. Este gradiente de presión puede ser definido como la diferencia de presión entre el reservorio venoso (presión sistémica media de llenado) y la PAu derecha. Al cambiar la PAu derecha durante la ventilación, el retorno venoso variará de manera inversamente proporcional con esta presión. La presión sistémica media de

llenado depende principalmente del volumen sanguíneo, el tono vasomotor periférico y la distribución de sangre dentro de la vasculatura<sup>110</sup>. Por ello, el principal determinante de la fluctuación en el gradiente de presión para el retorno venoso durante la ventilación será la PAu derecha<sup>111</sup>. Al aumentar la presión intratorácica, la PAu derecha aumenta en relación con la atmósfera y disminuye el gradiente para el retorno venoso desacelerando el flujo sanguíneo venoso<sup>112</sup>, disminuyendo el llenado ventricular derecho, y consecuentemente el volumen de eyección del VD<sup>111-119</sup>. Durante la inspiración en ventilación espontánea los cambios descritos se invierten<sup>112, 117, 120-122</sup>.

Ya que tanto el VD como las arterias pulmonares se encuentran dentro de la caja torácica, los cambios en la presión intrapleurales no alterarán de manera significativa el gradiente de presión entre el VD y la arteria pulmonar. Cuando se refiere a la presión intratorácica, la presión transmural de la arteria pulmonar es la verdadera presión de eyección del ventrículo derecho. El incremento en la presión transmural de la arteria pulmonar incrementa la postcarga del VD dificultando su eyección<sup>123</sup>. Si el VD no se vacía tanto como en el latido anterior, su volumen telesistólico aumentará<sup>124</sup> incrementando el estrés de su pared y su poscarga. El incremento de PAu derecha debido a la sobredistensión del VD disminuirá el retorno venoso<sup>111</sup>. El pericardio juega un papel importante minimizando el daño potencial de las interacciones del lado derecho limitando la sobredistensión del VD y previniendo la disfunción rotacional del corazón dentro del tórax<sup>102</sup>.

Las estructuras cardíacas derechas e izquierdas funcionan en serie por lo que una reducción del flujo que llega al lado derecho conllevará a una reducción del flujo que sale del lado izquierdo y viceversa. El

incremento sostenido en la presión intratorácica inicialmente, reducirá el llenado del ventrículo derecho pero no alterará la precarga del VI<sup>125</sup>. Sin embargo, después de 2 a 3 latidos, el gasto cardiaco reducido del ventrículo derecho se refleja por una disminución en la precarga y gasto cardiaco del VI<sup>102</sup>.

Es importante definir además el efecto independiente de la respiración en la poscarga del VI. Según la ecuación de LaPlace la poscarga del VI es proporcional al producto de la presión transmural y el radio de la curvatura sistólicos de éste. Si no existe obstrucción al flujo de salida aórtico, la presión transmural sistólica de VI se aproxima a la presión arterial transmural. Si la presión arterial se mantiene constante al incrementar la presión intratorácica, la presión transmural del VI disminuirá junto con la tensión de su pared y poscarga. Similarmente, si la presión arterial transmural se mantiene constante al aumentar la presión intratorácica, pero disminuyendo el volumen telediastólico del VI por disminución del retorno venoso sistémico, la tensión de la pared del VI disminuirá. Finalmente, la disminución de la presión intratorácica con una presión arterial constante incrementará la presión transmural del VI incrementando así su poscarga e impidiendo su eyección<sup>125</sup>, siendo el incremento en la poscarga proporcional a la disminución de la presión intratorácica.

### **Interacciones cardiopulmonares e interdependencia ventricular**

La precarga del VI puede ser modificada por cambios ocurridos en el VD al ser un circuito de 2 bombas en serie. Sin embargo, la precarga del VI puede alterarse directamente por cambios en el volumen telediastólico del VD sin relación directa con cambios en el flujo. El llenado del VD puede afectar al llenado del VI ya que ambos ventrículos comparten un septo

interventricular común, están encerrados en un espacio pericárdico común y están rodeados por un volumen fijo en la fosa cardiaca. El incremento de volumen del VD disminuye la distensibilidad diastólica izquierda por el mecanismo de interdependencia ventricular<sup>126, 127</sup>. Así, para una misma presión de llenado ventricular izquierda, la dilatación del VD disminuirá el volumen telediastólico del VI y el gasto cardiaco. Por otro lado el volumen del VD puede disminuir durante la ventilación en presión positiva, reduciendo la interdependencia ventricular y permitiendo un mayor volumen del ventrículo para una misma presión de llenado<sup>126, 128, 129</sup>.

### **Relación de las interacciones cardiopulmonares con la presión arterial**

El contorno y amplitud de la onda de presión arterial depende del patrón de eyección y de las propiedades del sistema vascular<sup>130</sup>. La presión de pulso (PP) arterial (diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica que le precede) es directamente proporcional al VS e inversamente proporcional a la complacencia arterial<sup>131</sup>. De ahí que para una complacencia arterial dada, la amplitud de la PP sistémica está directamente relacionada con el VS. Durante un ciclo respiratorio el tono vascular permanece relativamente constante<sup>132</sup> y se ha descrito que el único determinante del cambio en la PP arterial, latido a latido, es un cambio proporcional en el VS del VI<sup>118, 133</sup>. El tono vascular, las resistencias arteriales y la complacencia vascular pueden modular la pendiente de relación entre la presión arterial y el VS a lo largo del tiempo, pero no latido a latido. Por lo tanto se ha postulado que la variación respiratoria en la presión de pulso es debida a la variación en el VS del VI<sup>134</sup>.

La magnitud del cambio en la presión sistólica está menos relacionada con el volumen de eyección del VI<sup>135</sup> y la complacencia arterial por su directa relación con la presión diastólica (presión sistólica = presión



de pulso + presión diastólica). Por esto la variación respiratoria en la presión sistólica depende no sólo de la variación respiratoria en el VS del VI, sino también de cambios en la presión transmural aórtica (producidos por cambios en la presión pleural)<sup>119, 133</sup>.

Las interacciones cardiopulmonares descritas antes condicionan un aumento del VS en la fase inspiratoria durante la ventilación mecánica con presión positiva. Por esto durante esta fase se verá un aumento en la PP. Debido a que en ventilación espontánea los cambios de presión a nivel pleural ocurren en sentido contrario, puede esperarse que la PP sea mayor en espiración.

El efecto respiratorio sobre el volumen de eyección del VI, y por consiguiente en la PP, depende de todos los factores relacionados con las interacciones cardiopulmonares. La magnitud del efecto será resultado tanto de las condiciones en que se encuentre el pulmón y la circulación pulmonar, volumen inspiratorio, complacencia y capacidad funcional residual; como de las condiciones del aparato circulatorio, presiones de llenado ventriculares, función miocárdica y especialmente el estado de volemia.

En condiciones de hipovolemia las variaciones en el VS van a ser de mayor magnitud por al menos 4 razones<sup>136</sup>. 1) El retorno venoso es más proclive a disminuir en situaciones de hipovolemia<sup>81, 137</sup>. 2) La transmisión de la presión pleural hacia la aurícula derecha es mayor cuando ésta se encuentra con un llenado bajo y con mayor distensibilidad<sup>138</sup>. 3) Existe un aumento de las zonas I (presión alveolar > presión capilar > presión venosa) y II (presión capilar > presión alveolar > presión venosa) de West<sup>139</sup> en presencia de hipovolemia y por esto, el efecto de la inspiración en la

poscarga del VD es más marcada en este contexto. 4) La sensibilidad ventricular a los cambios en la precarga son más pronunciados cuando los ventrículos operan en la porción ascendente de la curva de Frank-Starling.

La relación entre la hipovolemia y la variación del VS descrita antes es expresión del efecto de las interacciones cardiopulmonares sobre la precarga. También se ha mencionado anteriormente el efecto de éstas sobre la poscarga. Este último es más importante y, por lo tanto, tiene mayor influencia sobre la PP en situaciones de contractilidad disminuida<sup>140</sup>. En situaciones de contractilidad normal se ha demostrado que el efecto sobre la poscarga es de baja magnitud<sup>141</sup>.

### **1.3.3 Evaluación del estado de respuesta al volumen a través del análisis de la curva de presión arterial**

El uso del impacto de la respiración sobre la presión arterial para evaluar el estado de respuesta al volumen se basa en dos principios fundamentales: 1) Que el cambio observado sobre la presión arterial se deba, por lo menos en gran parte, a la modificación del VS y 2) Que esta modificación del VS sea mayoritariamente reflejo de la modificación sobre la precarga producto de la respiración. En párrafos anteriores se hizo una descripción de los mecanismos fisiológicos por los cuales estos 2 principios pueden ser ciertos. A continuación se describe el análisis que se ha utilizado para evaluar el impacto de la respiración sobre la presión arterial. Se tomará como ejemplo de esto la VPP por ser el parámetro que primero demostró su fiabilidad, tiene un gran respaldo fisiológico y está relacionado con el nuevo índice que se describe, el FRI.

El registro que se hace de manera continua de una señal como la presión arterial puede ser considerado como una serie de tiempo. Esto es

porque este registro se realiza como una serie de puntos medidos a intervalos regulares de tiempo. Estas series de tiempo pueden ser analizadas en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia. Mediante el análisis en el dominio de tiempo se evalúa como cambia una señal a lo largo de éste. Mientras que en el análisis en el dominio de la frecuencia se evalúa como una señal se distribuye en diferentes bandas de frecuencia. El tipo de análisis realizado por índices como el PPV es en el dominio del tiempo, ya que se basa en mediciones de los valores máximos y mínimos de presión a lo largo del tiempo. El FRI, como se explicará más adelante, utiliza el análisis en el dominio de la frecuencia, ya que se basa en la intensidad de los componentes de frecuencia de la presión arterial.

En la figura 2 se observa un registro de la presión arterial. Puede observarse como cambia su valor a lo largo del eje del tiempo. Además se observa como puede diferenciarse 2 frecuencias diferentes de fluctuación. En las figuras 3 y 4 puede observarse como estas diferentes frecuencias pueden ser relacionadas con 2 fenómenos biológicos claros: la respiración y el latido cardiaco.

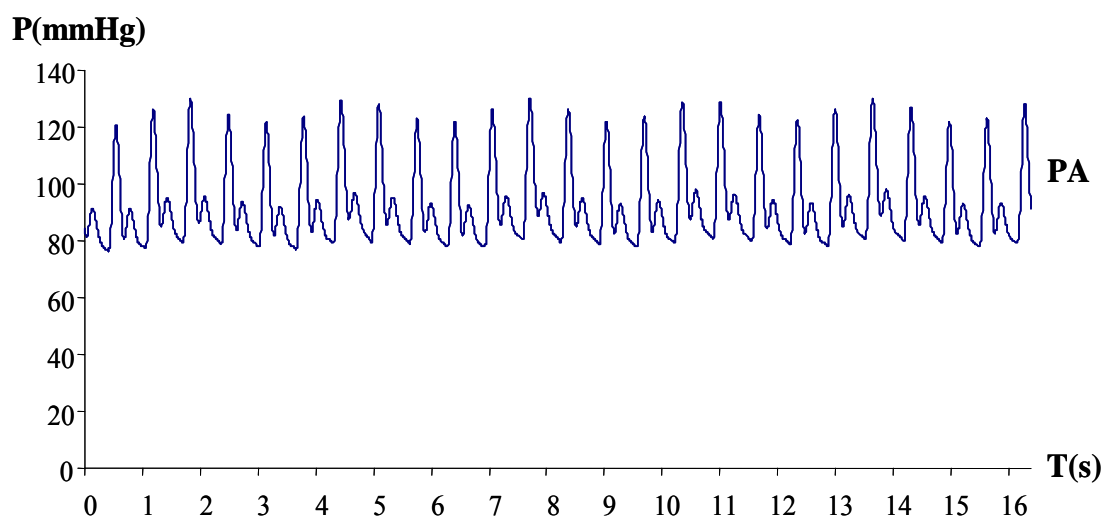


Figura 2. Registro continuo de la presión arterial (PA) en un cerdo en ventilación mecánica controlada. El animal presenta una frecuencia cardiaca de aproximadamente

88 lpm y una frecuencia respiratoria de 20 rpm. Explicación en el texto. P: presión; T: tiempo.

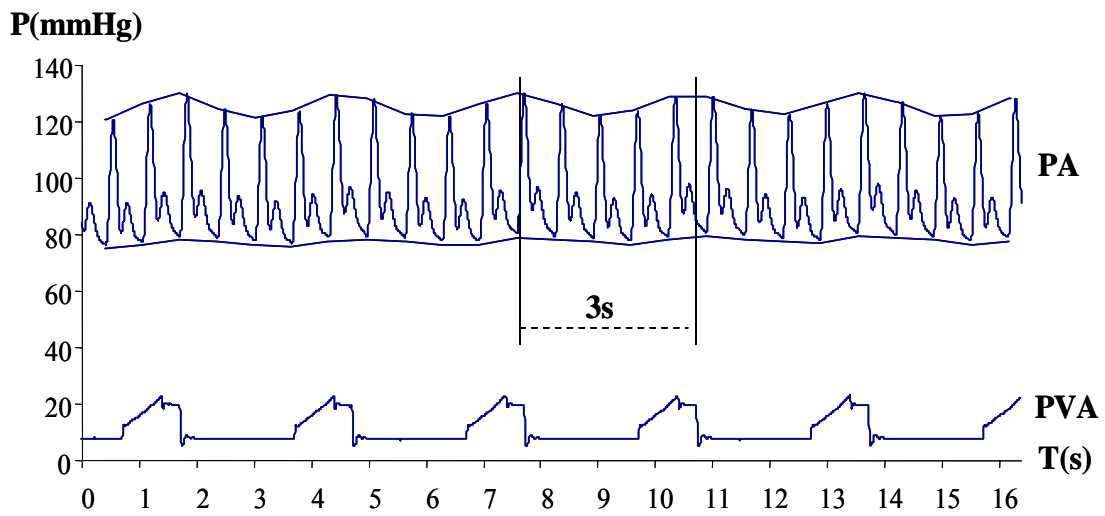


Figura 3. Registro simultáneo de la presión arterial (PA) y la presión en la vía aérea (PVA). Se señala como puede diferenciarse una fluctuación clara con un período igual al período de un ciclo respiratorio. P: presión; T: tiempo; PVA presión en la vía aérea; PA: Presión arterial.

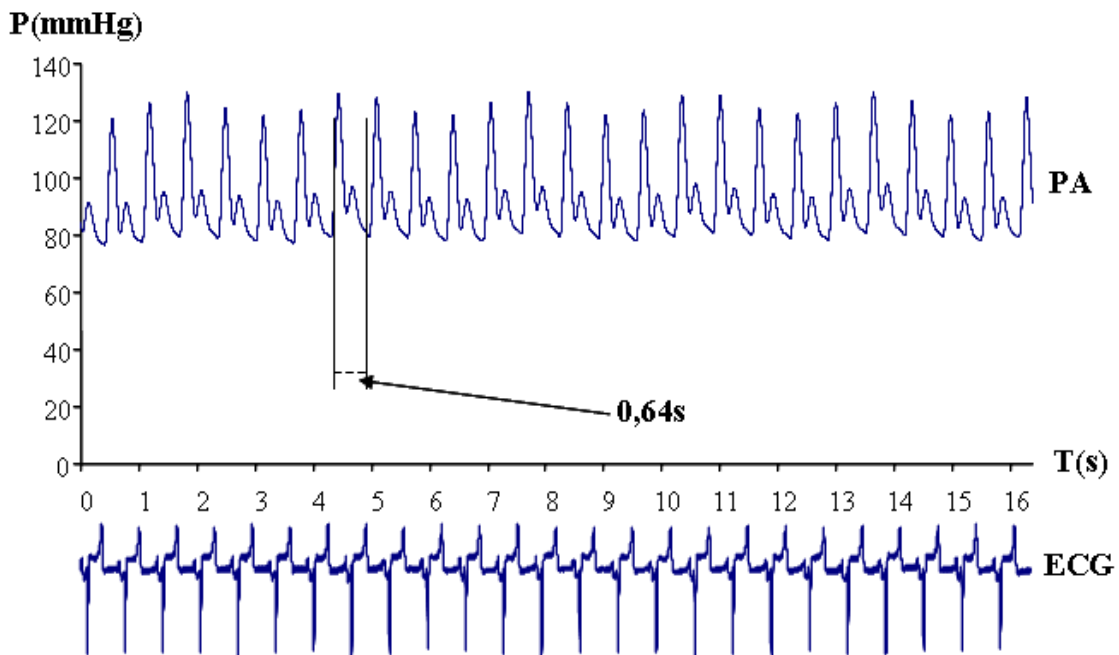


Figura 4. Registro simultáneo del electrocardiograma (ECG) y la presión arterial (PA). Se señala como puede diferenciarse una fluctuación clara con un período igual al período de un ciclo cardiaco. P: presión; T: tiempo.

Como se ha descrito anteriormente, la variación en la presión arterial producto de la respiración se basa en la modulación que ésta produce sobre el VS. En la figura 5 se muestra como esta variación en la presión arterial dependerá de la posición en que nos encontremos en la curva de curva de Frank-Starling. De esta manera la intensidad del efecto de la respiración en la presión arterial puede usarse para determinar el grado de respuesta al volumen de un paciente.

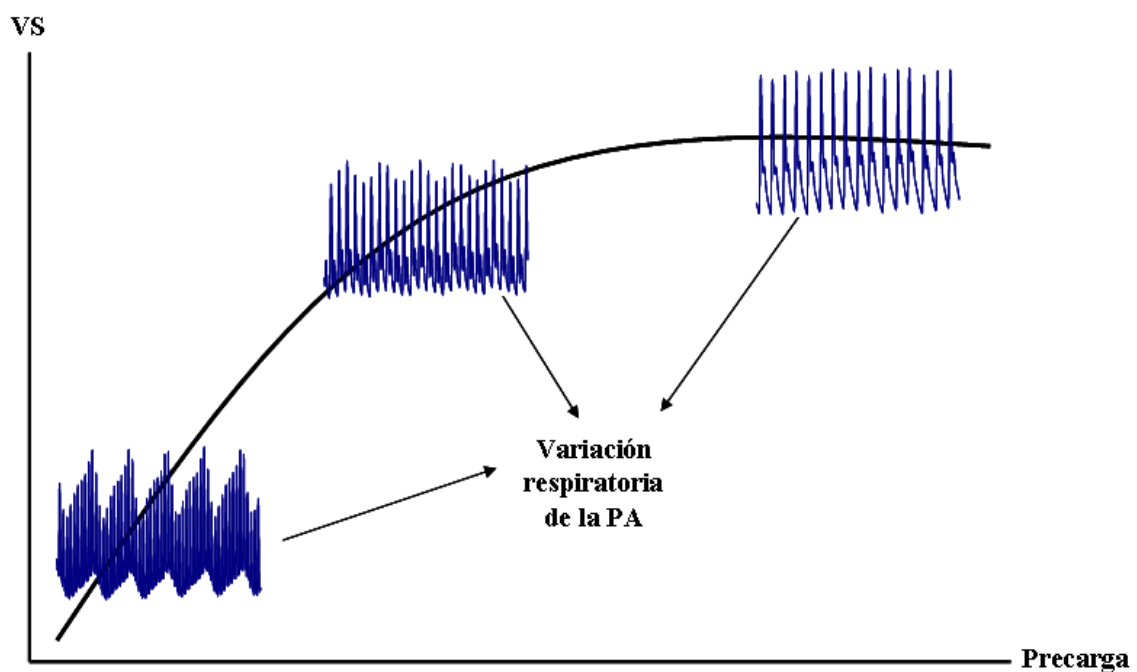


Figura 5. Variación respiratoria de la presión arterial (PA) según la posición en que se encuentre el individuo en la curva de Frank-Starling. En el extremo inferior de la curva se observa una variación respiratoria intensa en la curva de presión al estar en la zona de respuesta al volumen. A medida que se asciende en la curva la variación respiratoria disminuye hasta hacerse casi inexistente en la zona de no responder.

El método usado para clasificar al paciente en la curva de Frank-Starling debe ser capaz de evaluar el cambio producido por la respiración en el VS. La VPP realiza esta evaluación a través de la diferencia entre la PP máxima (PPmax) y la PP mínima (PPmin) (figura 6). Cuanto mayor sea la diferencia  $PP_{max} - PP_{min}$ , mayor será la modificación producto de la respiración. Sin embargo esta diferencia variará de un paciente a otro teniendo en cuenta los parámetros ventilatorios y su hemodinámica. Así una diferencia 10 mmHg entre la  $PP_{max}$  y la  $PP_{min}$  no significará lo mismo en un paciente con una  $PP_{max}$  de 50 mmHg y una  $PP_{min}$  de 40 mmHg que para un paciente con una  $PP_{max}$  de 30 mmHg y una  $PP_{min}$  de 20 mmHg. Por esto el cálculo de la VPP utiliza una normalización basada en la media entre la  $PP_{max}$  y la  $PP_{min}$  de donde se obtiene la fórmula utilizada<sup>142</sup> (figura 7):

$$VPP = \frac{PP_{max} - PP_{min}}{PP_{media}}$$

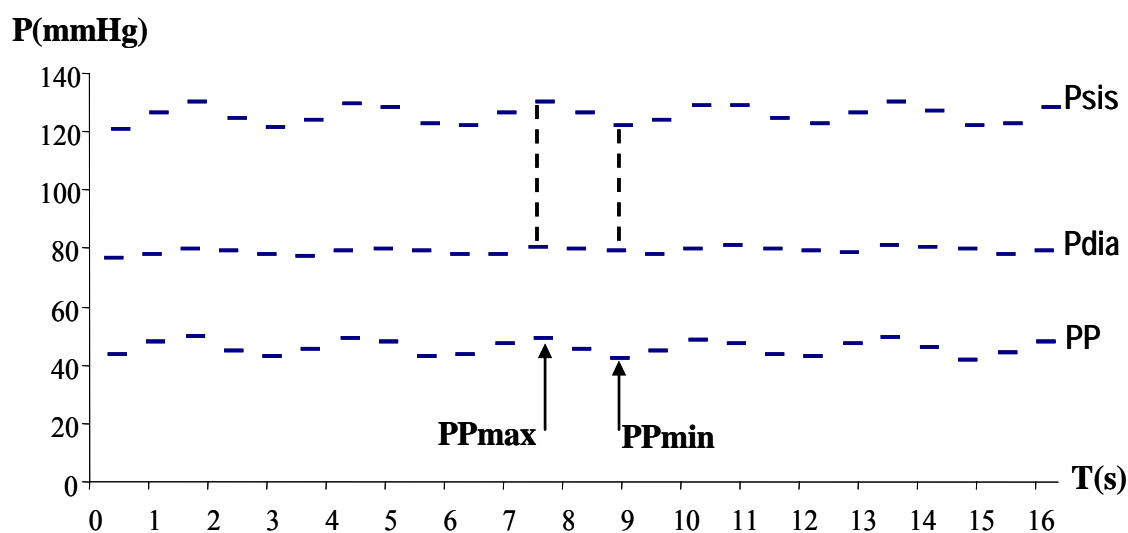


Figura 6. Basado en el mismo registro de presión arterial de la figura 2 se muestra como la variación respiratoria produce una variación cíclica en la presión de pulso (PP). En este caso, recordando que se estaba en ventilación mecánica controlada, la presión de pulso máxima ( $PP_{max}$ ) se observa en inspiración y la presión de pulso mínima ( $PP_{min}$ )

se observa en espiración. P: presión; T: tiempo; P<sub>sis</sub>: presión sistólica; P<sub>dia</sub>: presión diastólica.

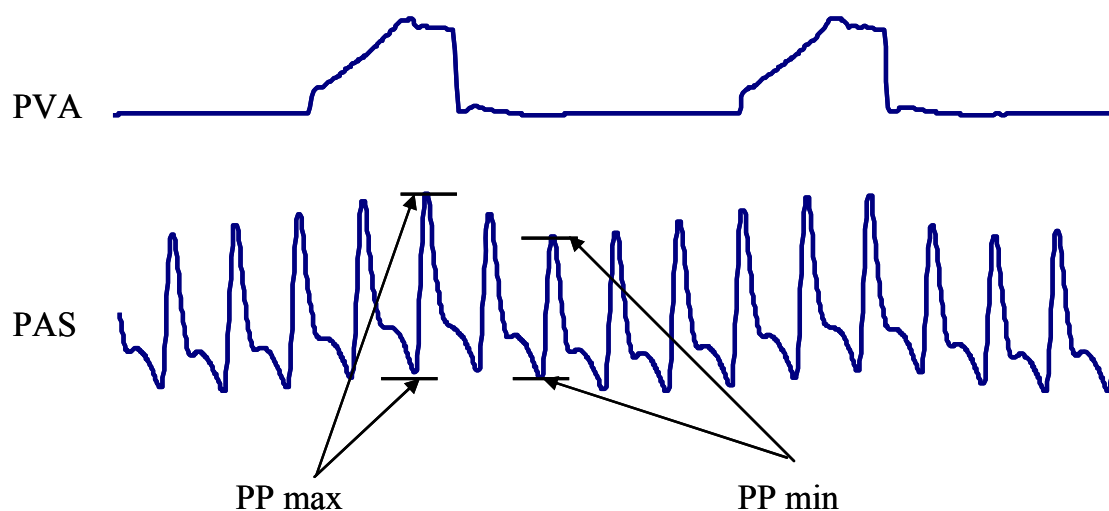


Figura 7. Registro simultáneo de la presión en la vía aérea (PVA) y la presión arterial sistémica (PAS) registrada en la arteria femoral. En este caso el animal se encuentra en una situación de ventilación controlada. Nótese la modificación de presión de pulso siendo máxima (PPmax) durante la inspiración y mínima (PPmin) durante la espiración.

Este método presenta algunas desventajas. Por ejemplo, una situación descrita es el efecto que tiene la complacencia aórtica en la PP<sup>131</sup>. Así un mismo volumen sistólico puede provocar un cambio en la PP mayor en una aorta menos compliante que en una más compliante<sup>136</sup>, pudiendo afectar de esta manera al cálculo e interpretación de la VPP. Otras situaciones que se ha descrito afectan a la VPP son el volumen corriente respiratorio<sup>20, 79</sup> y el estado de contractilidad cardíaca<sup>20</sup>. Por esta razón el umbral descrito para discriminar a los pacientes sólo puede ser aplicable a los grupos particulares en que ha sido estudiado.

Además de estas limitaciones, los algoritmos empleados en la clínica para el cálculo de la PPV presentan sus propios inconvenientes. Uno de estos es la dependencia del número de ciclos utilizados para su cálculo. En

un estudio realizado por Kim<sup>20</sup>, la VPP aumentaba al aumentar el número de ciclos respiratorios desde 1 hasta 5, tendiendo a estabilizarse desde 5 hasta 8. Este fenómeno puede ser debido a que la FC y la FR no se encuentran sincronizadas, de esta manera un ciclo respiratorio puede empezar en diferentes partes de un ciclo cardiaco y viceversa, afectándose de manera diferente<sup>20</sup>. Además puede haber cambios en la presión arterial por razones diferentes de la respiración<sup>143</sup>.

Esta variación de la VPP con el número de respiraciones analizada es llamativa teniendo en cuenta que en su descripción inicial<sup>142</sup>, y al demostrarse por primera vez su capacidad para evaluar la respuesta<sup>18</sup>, el número de ciclos respiratorios usados fue de 3. Además de esto, los algoritmos automatizados usados en la actualidad, probablemente no se corresponden exactamente con la descripción fisiológica de este índice. Estos algoritmos determinan la mayor y menor PP en un período de tiempo y con base en estos valores calculan la VPP. De esta manera la PPmax y la PPmin no necesariamente se obtienen del mismo ciclo respiratorio, pudiendo aumentar la variabilidad producto de la respiración. En un siguiente paso, estos algoritmos hacen un promedio de varios valores de VPP calculados y éste es el valor ofrecido al usuario.

Uno de los grupos más problemáticos para la aplicación de la VPP es el de pacientes con esfuerzos respiratorios espontáneos. Este grupo incluye tanto a pacientes en VM controlada con capacidad de generar esfuerzos espontáneos, VM asistida, como a pacientes sin VM. En VM asistida la variación de la presión en la vía aérea es la suma de la presión suministrada por el ventilador y el esfuerzo muscular del paciente en cada ciclo respiratorio. Estos pacientes presentan condiciones que hacen que no pueda calcularse un umbral para la VPP con suficiente fiabilidad. Entre estas



condiciones encontramos: 1) Las presiones transmitidas a la pleura durante el esfuerzo inspiratorio espontáneo pueden ser de menor magnitud. Por consiguiente, la modificación en la precarga puede ser menor generando una VPP menor. 2) Es posible observar cambios en la presión arterial por razones diferentes a la respiración. Esto es más probable en estos pacientes teniendo en cuenta que generalmente se encuentran menos anestesiados y sin relajantes musculares. 3) Existe variabilidad en el volumen corriente afectando así al cálculo de la VPP. 4) Las ICP, principalmente las relacionadas con la interdependencia ventricular, son más complejas y difíciles de predecir<sup>17</sup>.

Los principios por los que la modificación respiratoria de la PA puede utilizarse para predecir la respuesta al volumen, también se aplican al FRI. Sin embargo el modo en que este efecto es cuantificado es diferente. El análisis en el dominio de frecuencia permite separar y analizar de manera independiente el efecto cardiaco y respiratorio sobre la presión arterial dado que ambos ocurren a frecuencias bien diferenciadas. En la figura 8 se ilustra como se separan ambos efectos sobre un registro de presión arterial utilizando el análisis en el dominio de frecuencia.

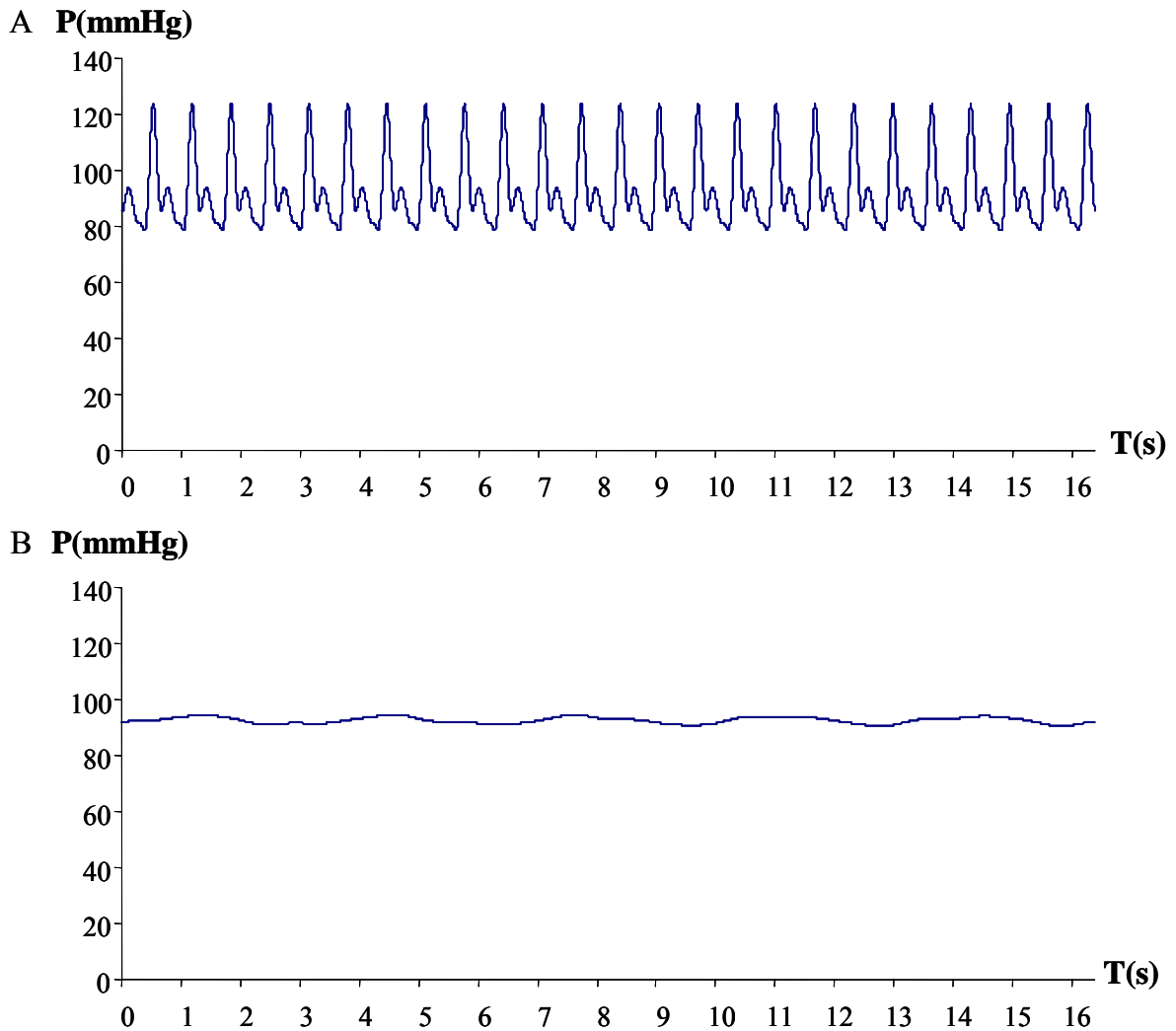


Figura 8. Separación del componente cardíaco (A) y respiratorio (B) en una curva de presión arterial. En este ejemplo dichos componentes son expresados en función del tiempo. La separación fue realizada utilizando análisis en el dominio de frecuencias y las curvas fueron reconstruidas posteriormente. La curva de presión original corresponde a la misma mostrada en las figuras 3 y 4. Nótese que en la figura 8A no se observa la fluctuación provocada por la respiración, esto se debe a que dicho componente fue aislado (figura 8B). Esto es un ejemplo ilustrativo y la reconstrucción posterior de curvas de este tipo no se utiliza para el cálculo del FRI.

Para realizar el análisis en el dominio de frecuencia y calcular el cálculo del FRI se realiza un análisis espectral usando la transformada rápida de Fourier (FFT, del inglés *fast Fourier transformation*). Mediante este análisis, ondas complejas pueden ser expresadas como la suma de funciones trigonométricas, permitiendo su descripción en función de las

frecuencias y la contribución relativa de cada una de estas frecuencias en la onda original. Este análisis fue aplicado al registro continuo de la presión arterial y venosa central para aislar y determinar la influencia de la respiración y la actividad cardíaca en los cambios observados en la onda de presión arterial. En la sección de métodos se detallan los pasos y herramientas usadas para el cálculo del FRI.

## **2. Hipótesis**

- Es posible predecir la respuesta al volumen mediante el uso del nuevo índice de predicción evaluado en este estudio, FRI.
- El FRI permite predecir la respuesta al volumen independientemente del modo de ventilación mecánica usado: controlado, asistido o espontáneo.
- El FRI permite predecir la respuesta al volumen con un mejor rendimiento que los índices usados actualmente.
- El FRI permite monitorizar los cambios en el volumen sistólico producto de la modificación de la precarga.
- Es posible usar las interacciones cardiopulmonares para predecir la respuesta al volumen independientemente del modo ventilatorio.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo general**

- Validar de manera experimental la utilidad de un nuevo índice de respuesta al volumen, el FRI, como herramienta para predecir y monitorizar la respuesta al volumen.

### **3.2 Objetivos específicos**

- Describir el FRI como herramienta de predicción y monitorización de la respuesta al volumen.
- Describir los principios en los cuales se basa el FRI.
- Validar el FRI como herramienta para predecir y monitorizar la respuesta al volumen mediante un modelo animal de hipovolemia/hipervolemia.
- Comparar el comportamiento del FRI como herramienta de predicción de la respuesta al volumen con el comportamiento de índices estáticos.
- Comparar el comportamiento del FRI como herramienta de predicción de la respuesta al volumen con el comportamiento de índices dinámicos.
- Evaluar y comparar el comportamiento del FRI como herramienta de predicción de la respuesta al volumen en diferentes modos ventilatorios.

- Evaluar y comparar el FRI con la variación real del volumen sistólico en diferentes estados de volemia.
- Comparar el FRI con la variación real del volumen sistólico en diferentes modos ventilatorios.
- Definir la fiabilidad del FRI como herramienta de predicción de la respuesta al volumen.

## **4. Métodos**

### **4.1 Tipo de estudio**

Estudio experimental en un modelo porcino de shock hemorrágico y posterior hipervolemia. Dicho estudio fue realizado en la Fundación Jiménez Díaz, Madrid y fue aprobado por el comité de ética animal local.

### **4.2 Modelo animal**

Para la validación experimental del FRI se utilizaron cerdos (*sus scrofa ssp. domestica*) de 2 meses de edad aproximadamente. En estos animales se provocó un modelo de shock hipovolémico/hemorrágico pasando posteriormente a normovolemia e hipervolemia. Para conseguir las diferentes condiciones de volemia se realizó extracción controlada y progresiva de sangre, restitución de esta y posterior infusión de hidroxietilalmidón (HES) al 6%. Los criterios y la descripción de los pasos seguidos para cada situación se describirán más adelante en el apartado de protocolo.

#### **Anestesia**

La inducción anestésica fue provocada con ketamina intramuscular (10 mg/kg), xylacina 10 mg/kg y atropina 1 mg. A continuación la anestesia fue mantenida con remifentanilo (0,05 a 0,10 µg/kg/min) y propofol (0.05 a 0.15 mg/kg/min). Se usaron dosis puntuales de relajantes musculares (cis-atracurio 5 mg) para inhibir el esfuerzo inspiratorio según la situación respiratoria requerida. De igual manera la velocidad de la

infusión anestésica fue modificada cuidadosamente para provocar o inhibir el esfuerzo inspiratorio espontáneo, asegurando siempre el bienestar del animal. Se usaron además dosis puntuales de fentanilo (50 mcg) si a pesar de las dosis máximas de remifentanilo y propofol el animal presentaba signos de sedación insuficiente (taquicardia con hipertensión, movilización de extremidades, jadeo o reactividad a los estímulos táctiles).

### **Instrumentación**

Previa inducción anestésica se realizó intubación orotraqueal mediante visualización directa en posición prona con tubo endotraqueal de diámetro interno de 7,5 mm. Inmediatamente se conectó al animal a ventilación mecánica con un ventilador *Servo-i* (Maquet Critical Care, Solna, Suecia) y se colocó en posición supina. Posteriormente se canalizó una vena superficial auricular derecha del animal con un *abbocath* 20G para la inducción anestésica y la administración puntual de medicación hasta la canalización de una vía venosa central. Se usó un introductor venoso central 8,5F (Arrow, Reading PA, EEUU), insertado en la vena yugular interna derecha para la extracción y reinfusión de sangre. La sangre fue almacenada en bolsas de autotransfusión de 450 ml (Terumo Penpol, Trivaudrum, India). Se insertó un catéter venoso central de 4 luces (PV2048L20CVC, Pulsion, Munich, Germany) en la vena yugular interna izquierda para la administración de drogas, recogida continua del valor de la presión venosa central y la inyección de suero salino frío requerido para las medidas de termodilución transpulmonar (TDTP). Se canalizó la arteria femoral derecha con un catéter 5 F de 20 cm de longitud con un termistor en la punta (PV2015L20-46, Pulsion, Germany) para recogida continua del valor de presión arterial y la medición de la TDTP. La canalización arterial y venosa fue realizada mediante disección quirúrgica. Se colocó un



termómetro rectal para registro de temperatura y ésta fue mantenida entre 37 y 38°C mediante una manta eléctrica.

### **4.3. Monitorización**

#### **4.3.1 Monitorización hemodinámica**

Se usó monitor PiCCO plus Version 7.1.0 (Pulsion, Munich, Germany) para la realización de la TDTP, medición del gasto cardiaco, presión arterial sistémica, presión venosa central, volumen telediastólico global (VTDG), volumen sistólico (VS), la variación de la presión de pulso (VPP) y variación del volumen sistólico (VVS). El sistema de monitorización PiCCO utiliza el análisis avanzado de la curva de TDTP y el análisis del contorno de la onda de pulso arterial para el cálculo de parámetros de volemia, función cardiaca y hemodinámica funcional. A continuación se describe el cálculo de los parámetros utilizados en este estudio.

**TDTP:** requiere la inyección de 10-15 ml de suero salino normal (0,9%) frío (alrededor de 8°C) en una vena central y un catéter localizado en una arteria femoral para el registro de la curva de temperatura. En este estudio se utilizó la luz distal del catéter venoso central de 4 luces abierta en la aurícula derecha. A dicha luz se conecta un cable inyector PC80109 (Pulsion, Munich, Germany) con sensor PV4046 (Pulsion, Munich, Germany) para el registro de la temperatura y tiempo de inyección. El registro del cambio de temperatura se realiza mediante un termistor colocado en la punta de un catéter localizado en la arteria femoral derecha.

El registro de la temperatura y la construcción de la curva de termodilución, se realiza tras el paso del salino frío por las cavidades

cardiacas derechas, la circulación pulmonar y las cavidades cardiacas izquierdas. Esto lo diferencia de la tradicional termodilución transcardiaca. En ésta última el registro de la temperatura se realiza en la arteria pulmonar y es la que se utiliza para la medición del gasto cardiaco mediante el catéter de Swan-Ganz (figura 9).

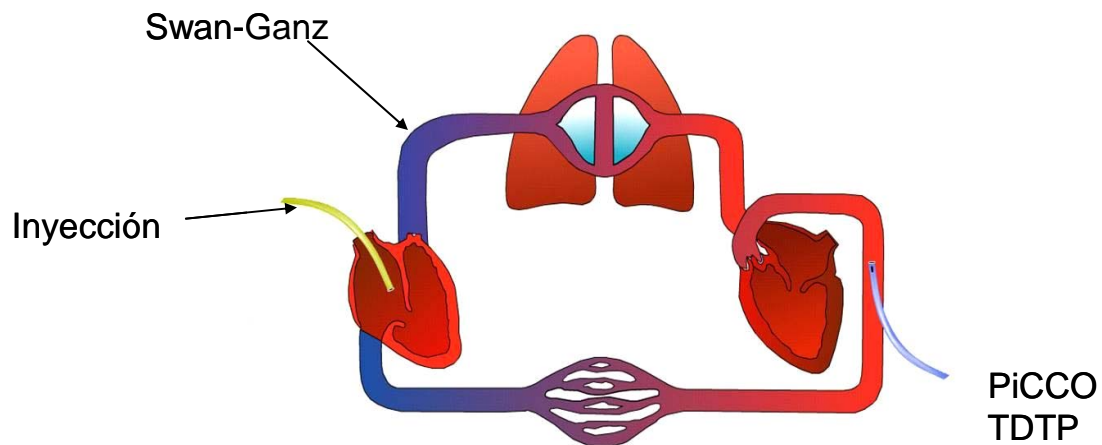


Figura 9. Representación esquemática de la termodilución transpulmonar (TDTP). Localización de la medición del gasto cardiaco (GC) por el catéter de Swan-Ganz antes de las cámaras cardiacas izquierdas mientras que el sistema PiCCO realiza una medida del GC después de que el indicador atraviesa la circulación pulmonar y las cámaras cardiacas izquierdas.

El análisis matemático de la curva de TDTP permite la obtención de:

1. Gasto cardiaco: calculado mediante la ecuación modificada de Stewart-Hamilton<sup>144, 145</sup>:

$$GC_{td} = \frac{(T_s - T_i) \times V_i \times K}{\int \Delta T_s dt}$$

donde  $GC_{td}$  es el gasto cardiaco obtenido por termodilución,  $T_s$  es la temperatura sanguínea,  $T_i$  es la temperatura inyectada,  $V_i$  es el volumen inyectado,  $\int \Delta T_s dt$  es el área bajo la curva de termodilución y  $K$  es una

constante de corrección para el peso específico y el calor específico inyectado y sanguíneo. Esta medida es dada en el monitor PiCCO en litros/minuto (l/min) con límites inferior y superior de 0,25 y 25 l/min respectivamente con una exactitud expresada con un coeficiente de variación  $\leq 2\% \pm 2\%$ .

2. Volúmenes termales y parámetros derivados: Estos se calculan con base en los tiempos obtenidos del análisis avanzado de la curva de TDTP (figura 10).

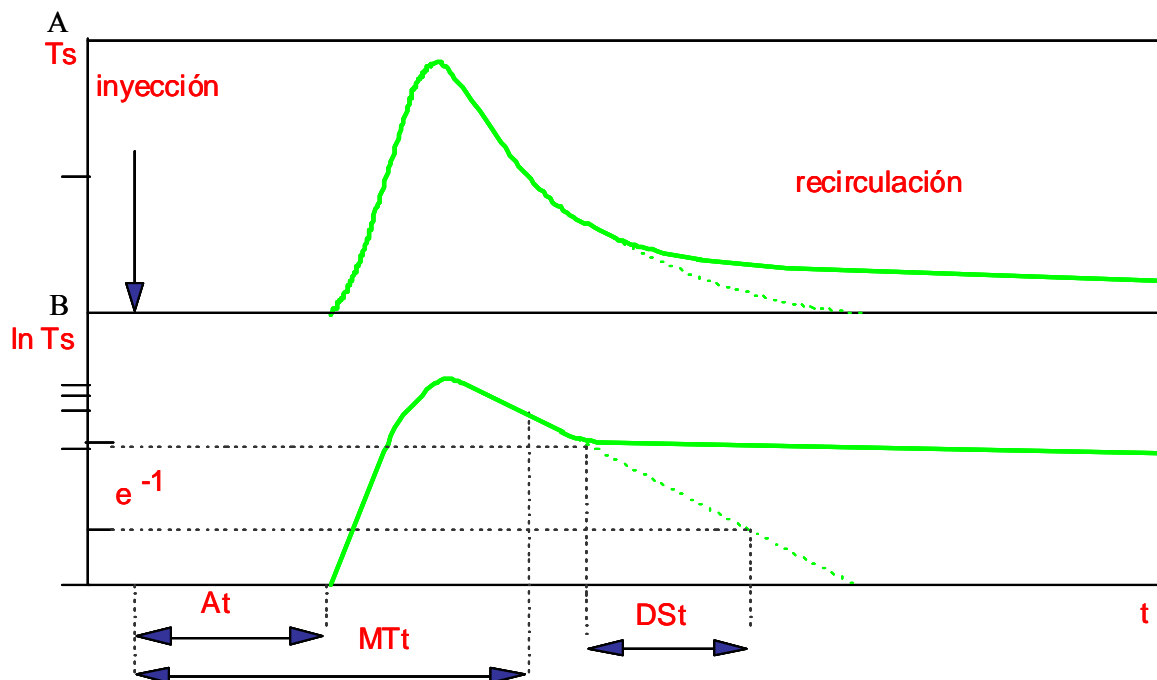


Figura 10. A Curva de TDTP. B. Curva de TDTP en escala logarítmica. At tiempo de retraso, MTt tiempo de tránsito medio, DSt tiempo de la pendiente de caída, Ts temperatura sanguínea. Explicación en el texto.

En la figura 10b se puede observar que, posterior a la inyección, existe un tiempo inicial ( $A_t$ ) que corresponde al retraso entre el momento de la inyección y el registro del cambio de temperatura en la zona de medición (catéter femoral). El tiempo medio que tardan todas las partículas

sometidas al cambio de temperatura en llegar al catéter arterial desde el sitio de inyección es conocido como tiempo de tránsito medio (MTt del inglés *mean transit time*)<sup>146</sup>. Además se ha descrito<sup>147, 148</sup> que para un número de diferentes cámaras en serie con igual flujo (como en el caso de las cámaras cardíacas y la circulación pulmonar) la caída de la curva de dilución (en este caso termodilución) está determinada mayormente por el compartimiento de mayor volumen. Este tiempo se conoce como tiempo de la pendiente de caída (DSt del inglés *down slope time*) y en el caso de la TDTP correspondería al paso de la sangre por los pulmones.

Al conocer un flujo y un tiempo es posible hallar el volumen correspondiente. Así a partir del GC (flujo) es posible hallar el volumen térmico intratorácico (VTIT) y el volumen térmico pulmonar (VTP) mediante las siguientes fórmulas:

$$VTIT = MTt \times GC$$

$$VTP = DSt \times GC$$

el VTIT corresponde a la suma del VTP más el volumen de sangre en las cámaras cardíacas, es decir, el volumen en el cual el cambio de temperatura producido por la inyección de suero salino frío será distribuido dentro del tórax. El VTP comprende el volumen de sangre de la circulación pulmonar más el agua pulmonar extravascular (volumen de líquido extravascular que también participa en la transmisión de temperatura).

A partir de los volúmenes térmicos anteriormente descritos es posible hallar el volumen telediastólico global (VTDG) que corresponde

principalmente al volumen sanguíneo dentro de las cuatro cámaras cardíacas en diástole. Su cálculo se obtiene de la siguiente manera:

$$VTDG = VTIT - VTP = GC (MTt - DSt)$$

el monitor PiCCO expresa el VTDG con límites inferior y superior de 40 y 4800 ml respectivamente y con un coeficiente de variación  $\leq 3\% \pm 3\%$ .

Es posible también la obtención de otros índices, como el volumen sanguíneo intratorácico y el agua pulmonar extravascular, pero estos no fueron usados en el presente estudio.

**Análisis del contorno de la onda de pulso arterial:** el análisis continuo de la onda de presión arterial permite el cálculo del gasto cardíaco de manera continua mediante la fórmula:

$$PCCO = \frac{cal \times FC \times \int (P(t) + C(p) \times \frac{dP}{dt}) dt}{SVR}$$

donde *PCCO* es el gasto cardíaco continuo mediante el análisis del contorno de la onda de pulso (del inglés *pulse contour cardiac output*), *cal* es un factor de calibración determinado mediante termodilución, *FC* es la frecuencia cardíaca,  $P(t)/SVR$  es el área bajo la curva de presión de arterial,  $C(p)$  es la complacencia vascular,  $d(p)/d(t)$  es la derivada de presión sobre la derivada de tiempo determinando la forma de la curva de presión. La *PCCO* es expresada en el monitor PiCCO con límites inferior y superior de 0,25 y 25 l/min respectivamente con un coeficiente de variación  $\leq 3\% \pm 3\%$ .

El monitor PiCCO incluye un algoritmo que permite el cálculo de la VPP según el principio descrito anteriormente. Además de la fórmula

descrita anteriormente para el cálculo del PCCO se puede observar la posibilidad de determinar el VS mediante el cálculo del área bajo la curva de la porción sistólica de la presión arterial. Éste puede ser calculado con un coeficiente de variación  $\leq 3\% \pm 3\%$  y con límites inferior y superior de 1 y 250 ml respectivamente. De este cálculo, mediante un análisis similar al realizado para la estimación de la VPP, se puede determinar la variación del volumen sistólico (VVS).

$$VVS = \frac{VS_{\max} - VS_{\min}}{VS_{\text{medio}}}$$

donde

$$VS_{\text{medio}} = (VS_{\max} + VS_{\min})/2$$

$VS_{\max}$  es el volumen sistólico máximo,  $VS_{\min}$  es el volumen sistólico mínimo.

### **Medición y registro de presiones**

Para la medición de la presión arterial sistémica (PAS) y presión venosa central (PVC) se utilizó un sistema de transducción de presión PV8115 (Pulsion, Munich, Germany) integrado a un sistema de goteo y lavado con una velocidad de 3 ml/h. Este sistema se conectó al sitio de medida (arteria femoral derecha para PAS y vena yugular izquierda para la PVC) mediante un catéter lleno de salino (150 cm de longitud para la PAS y 120 cm para la PVC). El transductor de presión se colocó a la altura del punto medio de la longitud anteroposterior del tórax a nivel de la axila. En esta posición se realizaron los ceros para la medición de las presiones intravasculares. La conversión analógica a digital se realiza en el monitor

PiCCO el cual tiene una resolución de 12 bits. La frecuencia de muestreo de este monitor es de 250 Hz.

### **Monitorización hemodinámica accesoria**

Se monitorizó de manera continua durante todo el experimento el registro electrocardiográfico del animal con un equipo multiparamétrico MP50 (Phillips, Andover MA, EEUU). En este equipo se realizó además una monitorización adicional de la presión arterial sistémica usando el catéter localizado en la arteria carótida para vigilar la estabilidad hemodinámica del animal.

#### **4.3.1. Monitorización respiratoria**

Se utilizó un monitor NICO (Respironics, Wallingford CT, USA) para la monitorización y registro del CO<sub>2</sub> final espiratorio (EtCO<sub>2</sub>) y de la mecánica respiratoria (presión en la vía aérea, flujo, volumen corriente, complacencia dinámica (C<sub>din</sub>) y resistencia en la vía aérea (RVA). Aunque este monitor está especialmente diseñado para la monitorización fisiológica del aparato respiratorio, principalmente el espacio muerto, otras variables diferentes a las mencionadas no fueron analizadas en este estudio. El sistema NICO está basado en un sensor *mainstream* de CO<sub>2</sub> colocado entre la pieza en Y del ventilador y el tubo endotraqueal. El análisis del CO<sub>2</sub> es realizado mediante espectroscopia infrarroja no dispersiva (exactitud 2 mmHg y resolución 1 mmHg). El flujo de aire es medido mediante un sensor diferencial de presión de agujero central fijo (rango 2 -180 l/min y exactitud mayor al 3%).

Los volúmenes respiratorios fueron calculados hallando el integral correspondiente bajo la curva flujo-tiempo. La complacencia dinámica (C<sub>din</sub>) se obtuvo del cociente entre el volumen corriente partido por la

diferencia entre la presión final inspiratoria menos la PEEP. La resistencia de la vía aérea se calculó mediante el cociente entre la diferencia de presión inspiratoria pico y la presión meseta partido por el flujo inspiratorio durante ventilación con flujo constante. Todas las mediciones y cálculos respiratorios fueron realizados en tiempo real. El monitor incorporado en el ventilador fue utilizado para la monitorización de los cambios respiratorios durante el protocolo según se describe más adelante.

## **4.4. Protocolo**

### **4.4.1. Situaciones de precarga**

Una vez finalizada la instrumentación del animal se hizo un registro basal de la situación hemodinámica y respiratoria. Posteriormente se modificó la volemia del animal creando otras 3 situaciones: hipovolemia (HipoV), normovolemia (NormoV) e hipervolemia (HiperV). Estas situaciones siempre fueron realizadas en este mismo orden.

La condición de HipoV fue producida mediante la extracción de sangre a través del introductor localizado en la vena yugular derecha. Esta extracción se realizó en pasos secuenciales de 10 ml/kg hasta un total de 30 ml/kg o hasta alcanzar una VPP >25%. Tras cada extracción de 10 ml/kg se realizó una serie de medidas completas. La extracción fue suspendida en caso de aparición de criterios de inestabilidad hemodinámica (arritmias ventriculares, presión arterial media < 50 mmHg, frecuencia cardiaca > 150 lpm o < 35 lpm). Durante la extracción de sangre es frecuente observar una disminución brusca de la presión arterial acompañada por un incremento de



la FC. Esta respuesta inicial se sigue de una recuperación posterior generalmente rápida por acción de los mecanismos compensadores.

Como condición de NormoV se denominó la fase inmediatamente posterior a la reinfusión del volumen total de sangre extraída. Esta reinfusión se realizó en un solo paso a menos que se presentaran criterios de inestabilidad hemodinámica.

Para alcanzar la condición de HiperV se infundieron bolos de 10 ml/kg de HES al 6% (Voluven®) en pasos sucesivos. Tras cada administración de 10 ml/kg de HES se realizó una serie de medidas completa. El criterio para finalizar la infusión fue un aumento menor del 10% en el GC medido por termodilución con respecto al paso previo. La infusión de cada bolo tomó un tiempo menor de 5 minutos.

#### **4.4.2. Modos de ventilación mecánica**

Desde el momento de la intubación orotraqueal el animal fue ventilado en modo volumen control con volumen corriente ( $V_c$ ) de 8 ml/kg, PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O, fracción inspirada de oxígeno de ( $FiO_2$ ) 1, relación inspiración/expiración de 1:2 y frecuencia respiratoria ajustada para obtener una EtCO<sub>2</sub> de 35-40 mmHg. Esta situación ventilatoria fue denominada ventilación basal.

Cada estado de volemia (HipoV, NormoV e HiperV) fue estudiado en 3 condiciones diferentes de ventilación aplicadas en orden aleatorio: ventilación mecánica controlada (CMV del inglés *controlled mechanical ventilation*), ventilación mecánica asistida (AMV del inglés *assisted mechanical ventilation*) y respiración espontánea (SB del inglés *spontaneous breathing*).

En el modo CMV se usaron los mismos parámetros de ventilación descritos para la ventilación basal.

La AMV se realizó en modo presión controlada con una PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O y una presión inspiratoria ajustada para obtener un V<sub>t</sub> de 8 ml/kg. Partiendo de esta situación, se alternó con períodos de respiraciones espontáneas disparadas por flujo. Para esto se modificó el modo a presión soporte y se pautó el umbral de disparo inspiratorio para inicio del ciclo (por flujo) más bajo que evitase el autociclado.

La SB consistió en modo CPAP de 5 cmH<sub>2</sub>O.

La FiO<sub>2</sub> durante todo el protocolo fue de 1.

Las velocidades de infusión de propofol y remifentanilo fueron modificadas según necesidad para estimular el esfuerzo inspiratorio espontáneo del animal en AMV y SB, o para inhibirlo en CMV. Así mismo en esta última se usaron dosis puntuales de cis-atracurio para inhibir completamente el esfuerzo inspiratorio si este persistía a pesar de la modificación de la sedación.

#### **4.4.3. Mediciones**

En cada situación, tras 5 a 10 minutos de la modificación de la volemia y una vez asegurado el modo ventilatorio correspondiente a cada paso, se procedió a la medición y adquisición de datos respectiva. Este tiempo de espera fue introducido para asegurar un estado de equilibrio. Las variables hemodinámicas fueron adquiridas de la siguiente manera:

a) Medición del GC y VTDG con 3 TDTP secuenciales mediante el sistema PiCCO. El promedio de estas 3 medidas fue tomado como representativo para cada paso.

b) Una vez concluidas las TDTP se registraron de manera continua usando el mismo monitor PiCCO durante 2 minutos las siguientes variables: VS, VVS, VPP, FC, PVC y presión arterial media (PAM). Este registro fue utilizado para realizar posteriormente el promedio representativo durante este tiempo de cada una de estas variables. El VS, FC y la PAM son medidas con una frecuencia de 1 valor por latido y fueron adquiridas con igual frecuencia. La VPP y la VVS son calculados automáticamente por el algoritmo del PiCCO cada 30 segundos y este valor fue recogido con una frecuencia de 1 valor por cálculo.

c) De manera simultánea con las anteriores medidas se adquirió durante 2 minutos el registro continuo de la onda presión arterial y presión venosa central con una frecuencia de muestreo de 250 Hz en un sistema personalizado diseñado para tal fin y programado en Labview (National Instruments, Austin TX, USA). Este registro fue utilizado para el cálculo del FRI según se describe más adelante.

Las variables respiratorias fueron adquiridas de manera continua durante todo el experimento utilizando el monitor NICO conectado a un ordenador y el software de adquisición de datos datacol (Respironics, Wallingford CT, USA) proporcionado por el fabricante. Estas fueron recogidas con una frecuencia de 1 valor por cada respiración. El promedio de los 2 minutos de cada paso fue usado como el valor representativo correspondiente.

En la figura 11 se muestra un esquema del protocolo del estudio.

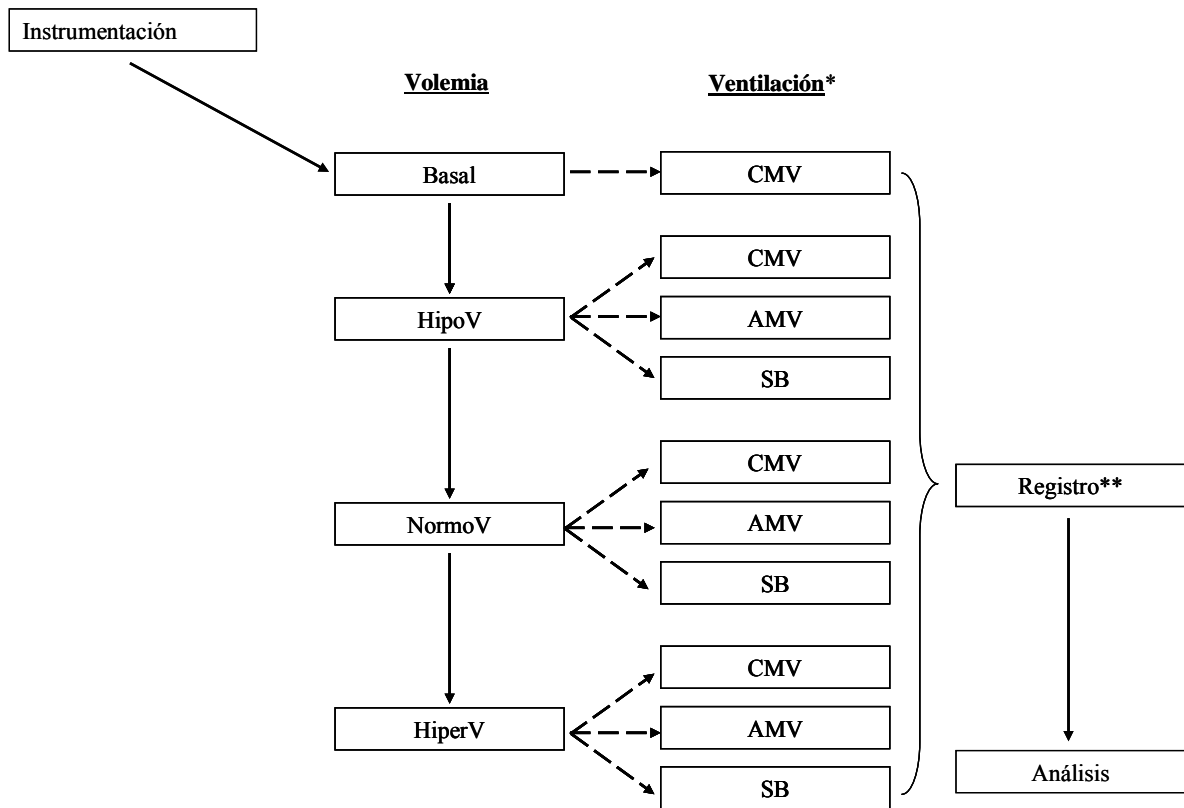
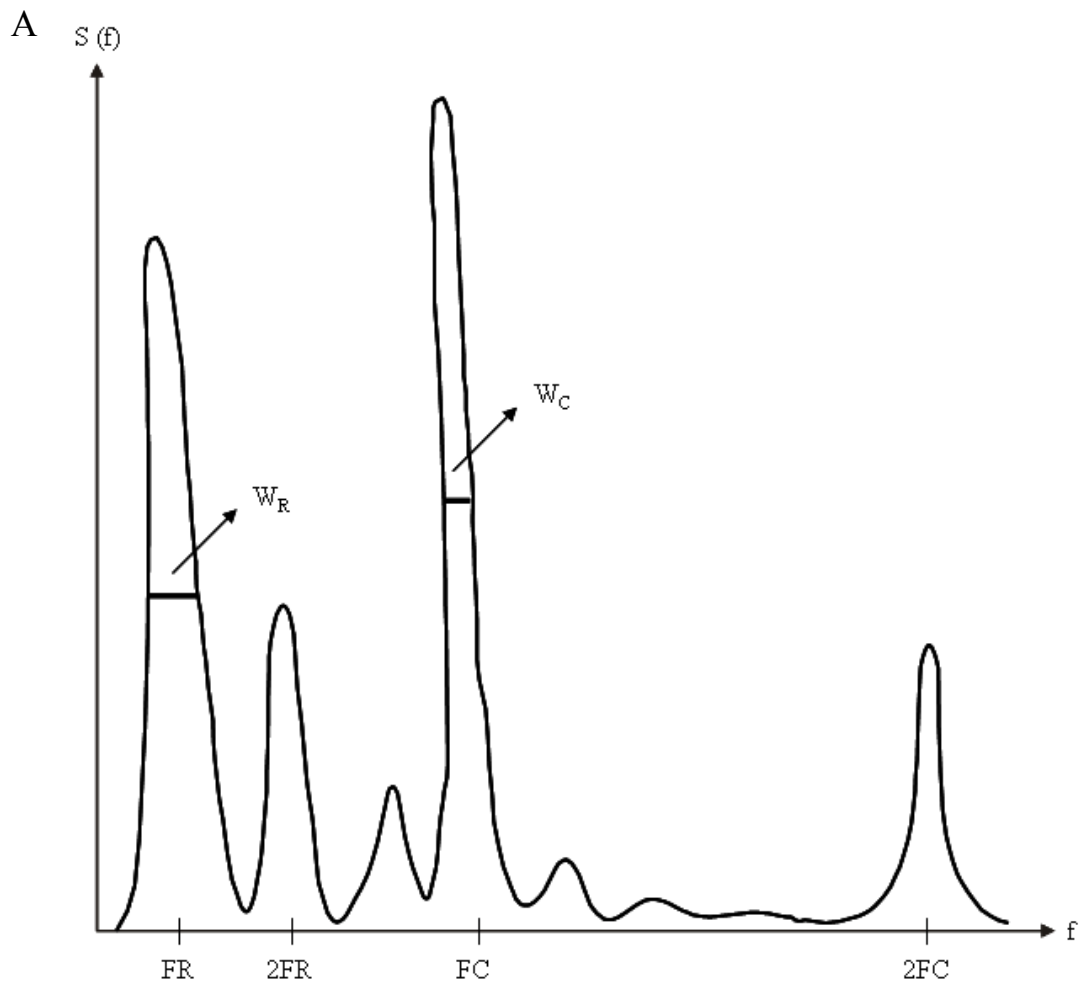


Figura 11. Esquema del protocolo de estudio. \*El orden de aplicación de las condiciones ventilatorias fue seleccionado de manera aleatoria. \*\*En cada situación respiratoria se realizó el registro de datos.

#### **4.5. Cálculo del FRI**

Para calcular el FRI se realizó un análisis espectral usando la FFT y en particular la densidad espectral (ver figura 12 y figura 13). Este análisis fue aplicado sobre las curvas de presión arterial y PVC para identificar y cuantificar el efecto causado por el latido cardiaco y la respiración sobre la presión arterial. Esto es posible gracias a la diferencia de frecuencias entre estos dos fenómenos. El resultado de este análisis es el espectro de potencias, en el cual los picos causados por la frecuencia cardiaca y sus

armónicos pueden ser separados de los picos causados por la frecuencia respiratoria y sus armónicos. De esta manera obtenemos el espectro de potencia cardiaco y respiratorio. Mediante integración de estos espectros se obtiene el valor de la potencia cardiaca y respiratoria que equivale por tanto al área bajo la curva del espectro correspondiente. La señal de la presión arterial sistémica fue usada para obtener la potencia cardiaca y la señal de la PVC para la potencia respiratoria. Estos valores fueron obtenidos de esta manera porque la PVC es más sensible a los cambios en la presión intratorácica durante la respiración, siendo entonces el componente respiratorio mucho mayor en la PVC que en la presión arterial<sup>25</sup>. En la figura 12 se muestra un ejemplo de esto.



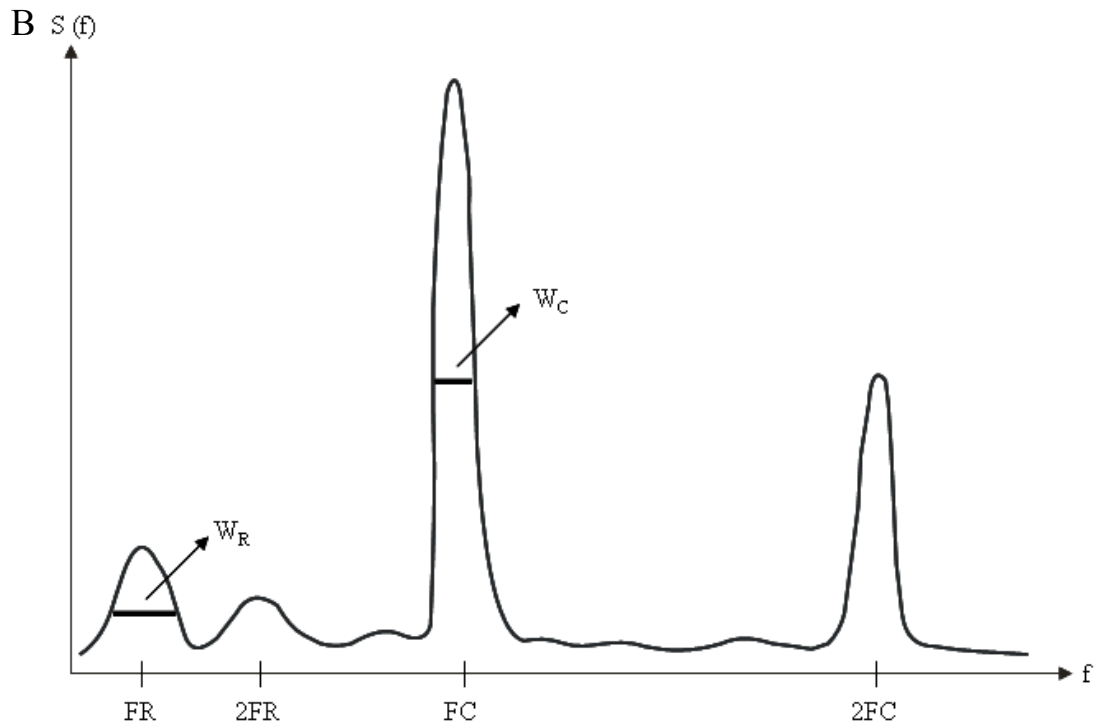


Figura 12. A. Espectro de potencia ( $S(f)$ ) basado en el registro de la presión venosa central (PVC). B.  $S(f)$  basado en el registro de la presión arterial (PA). Nótese en el  $S(f)$  de la PVC la potencia espectral del componente respiratorio ( $W_R$ ) es mayor que en  $S(f)$  de la PA. Nótese también que el ancho del  $W_R$  es mayor que el ancho de la potencia espectral del componente cardiaco ( $W_C$ ) lo cual puede ser usado para optimizar la separación automática de estos.  $f$  frecuencia;  $FR$  frecuencia correspondiente con la frecuencia respiratoria;  $2FR$  frecuencia correspondiente con el doble de la frecuencia respiratoria;  $FC$  frecuencia correspondiente con la frecuencia cardiaca;  $2FC$  frecuencia correspondiente con el doble de la frecuencia cardiaca. Las gráficas son esquemáticas.

Finalmente, el FRI es obtenido como el cociente entre la potencia cardiaca y respiratoria<sup>25</sup>. En este estudio este cociente fue escalado usando un factor de corrección derivado mediante la aplicación de una función matemática apropiada. Dicho escalamiento se hizo para poder realizar las comparaciones del FRI con los cambios reales en respuesta a la modificación de la volemia. El factor de corrección usado fue el mismo para todos los cálculos de FRI realizados.

El FRI, es expresado como un valor porcentual. Para la situación en que se mida, dicho valor indica el porcentaje del máximo volumen sistólico posible después de la optimización de precarga. Así un FRI de 30% indica que tras la optimización de la precarga el VS podría aumentarse en un factor de 100/30 mediante la administración de volumen.

Al usar el análisis en el dominio de la frecuencia se puede obtener información especial, útil para el propósito de definir un índice para predecir la respuesta al volumen. Por ejemplo, como se muestra en la figura 12 a y b el ancho del componente respiratorio es mayor que el ancho del componente cardiaco lo cual, junto con la diferencia en las frecuencias, puede ser usado para la separación automática del componentes cardiaco y respiratorio.

Por otro lado, como se muestra en la figura 13, la ventilación mecánica controlada (línea continua en la curva del espectro respiratorio (SR(f)), figura 13b) tiene un descenso más lento en la representación logarítmica del SR(f) ( $\log SR(f)$ ) en función del logaritmo de frecuencias ( $\log f$ ) a frecuencias altas en comparación con la ventilación espontánea (línea discontinua en la curva del espectro respiratorio (SR(f)), figura 13b). Este aspecto es importante debido a la posibilidad de aplicar un factor de corrección relacionado con la pendiente del  $\log SR(f)$ <sup>25</sup>.

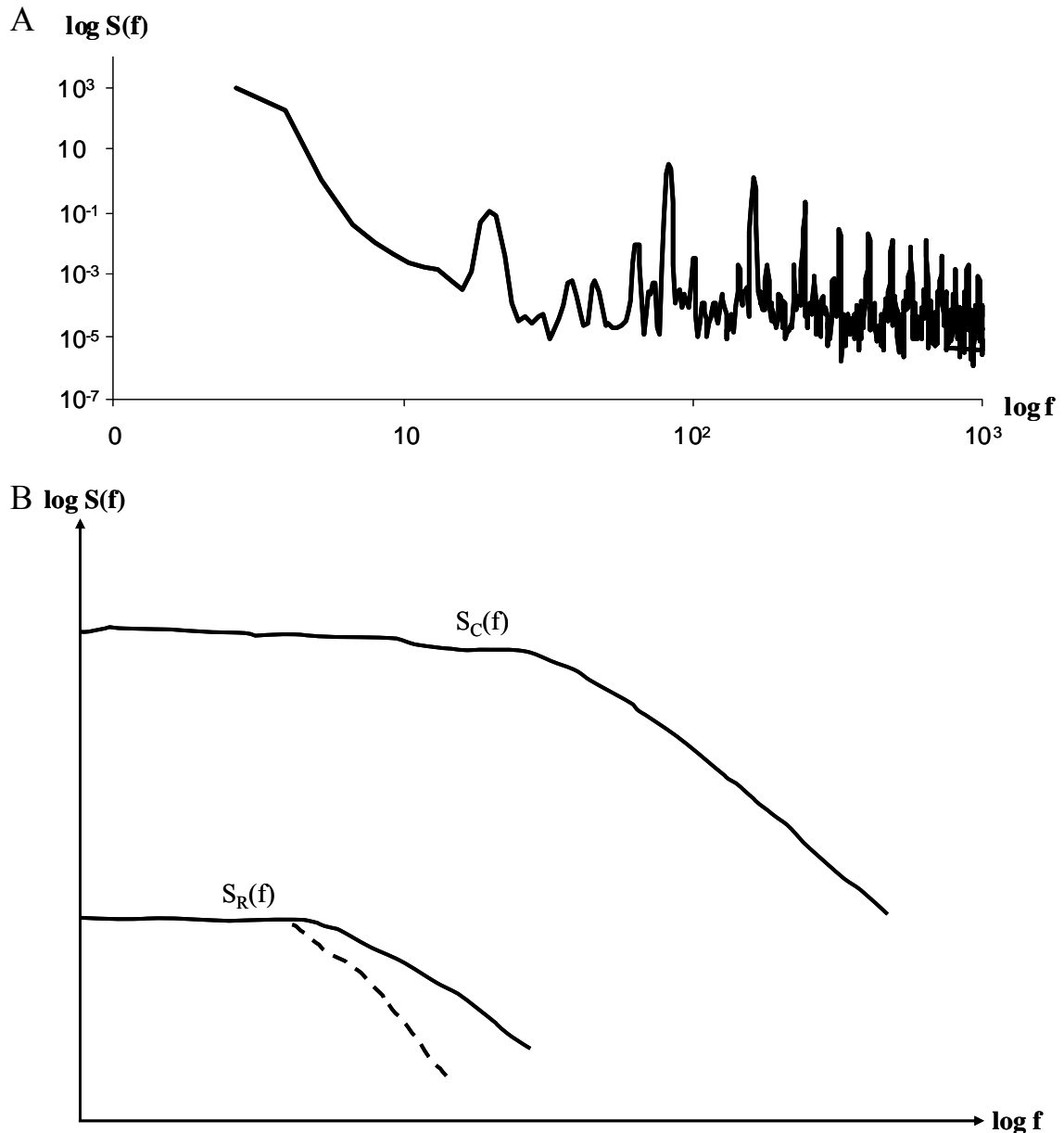


Figura 13. Espectro de potencia de la actividad cardiaca y respiración. En la figura A los componentes cardiacos y respiratorios no han sido separados. En la figura B el espectro de potencia cardiaco ( $S_C(f)$ ) y respiratorio ( $S_R(f)$ ) han sido separados y la curva ha sido suavizada con propósitos ilustrativos. Las gráficas en la figura A y B han sido trazadas en doble escala logarítmica. En la figura B la línea continua el  $S_C(f)$  corresponde a ventilación mecánica controlada y la línea discontinua a corresponde a ventilación espontánea. Nótese que la ventilación mecánica controlada presenta un descenso más lento en comparación con la ventilación espontánea a frecuencias altas.



También es posible observar que en ventilación mecánica controlada el ancho del SR(f) es menor y la amplitud mayor que en ventilación espontánea (ver figura 14).

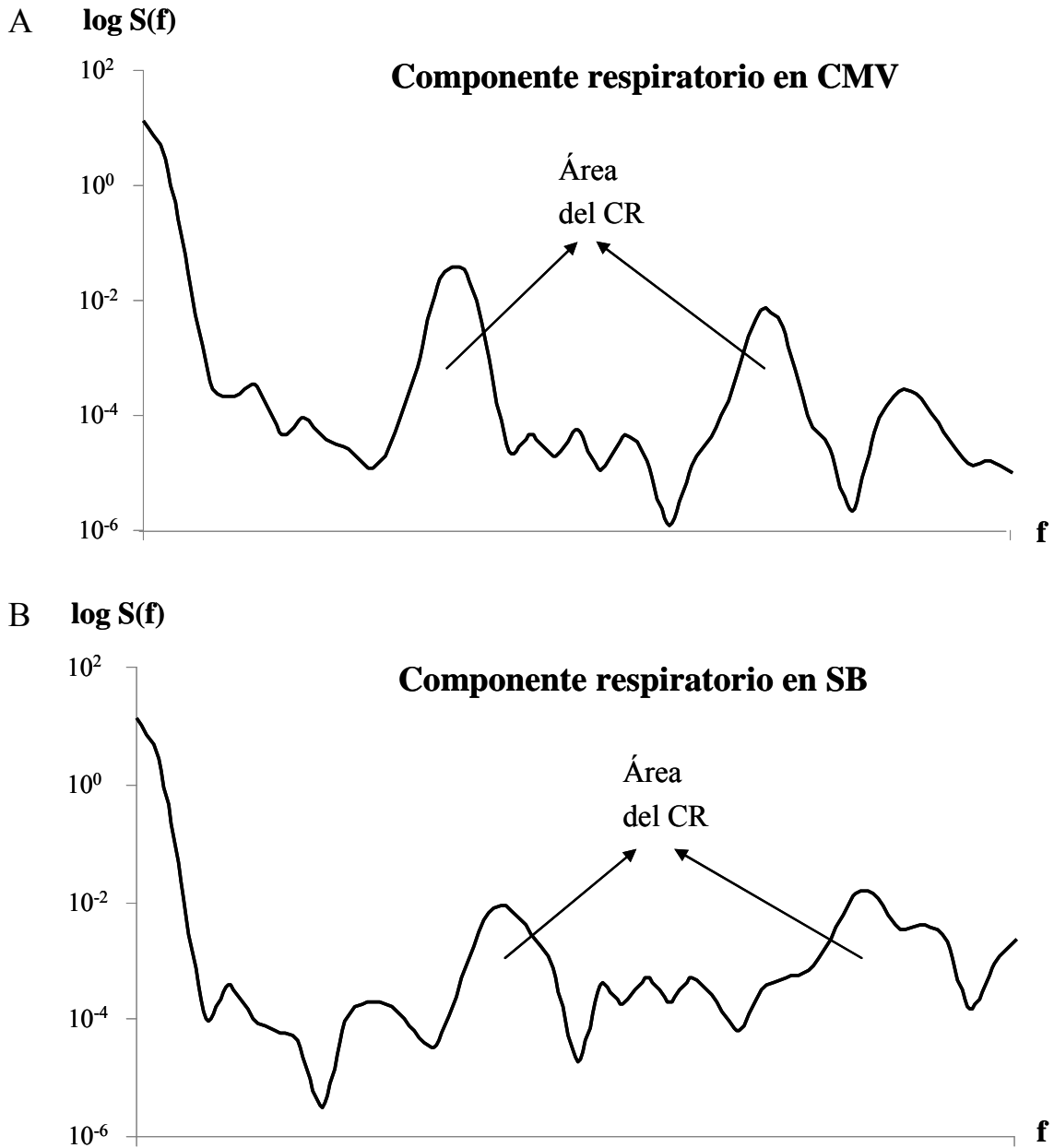


Figura 14. Espectro de potencia en escala logarítmica del componente respiratorio (CR) en ventilación mecánica controlada (CMV) (figura A) y ventilación espontánea (SB) (figura B). Nótese que durante SB la potencia espectral del componente respiratorio tiene una amplitud menor y una anchura mayor que en CMV.

La figura 15 resume los pasos para el cálculo del FRI.

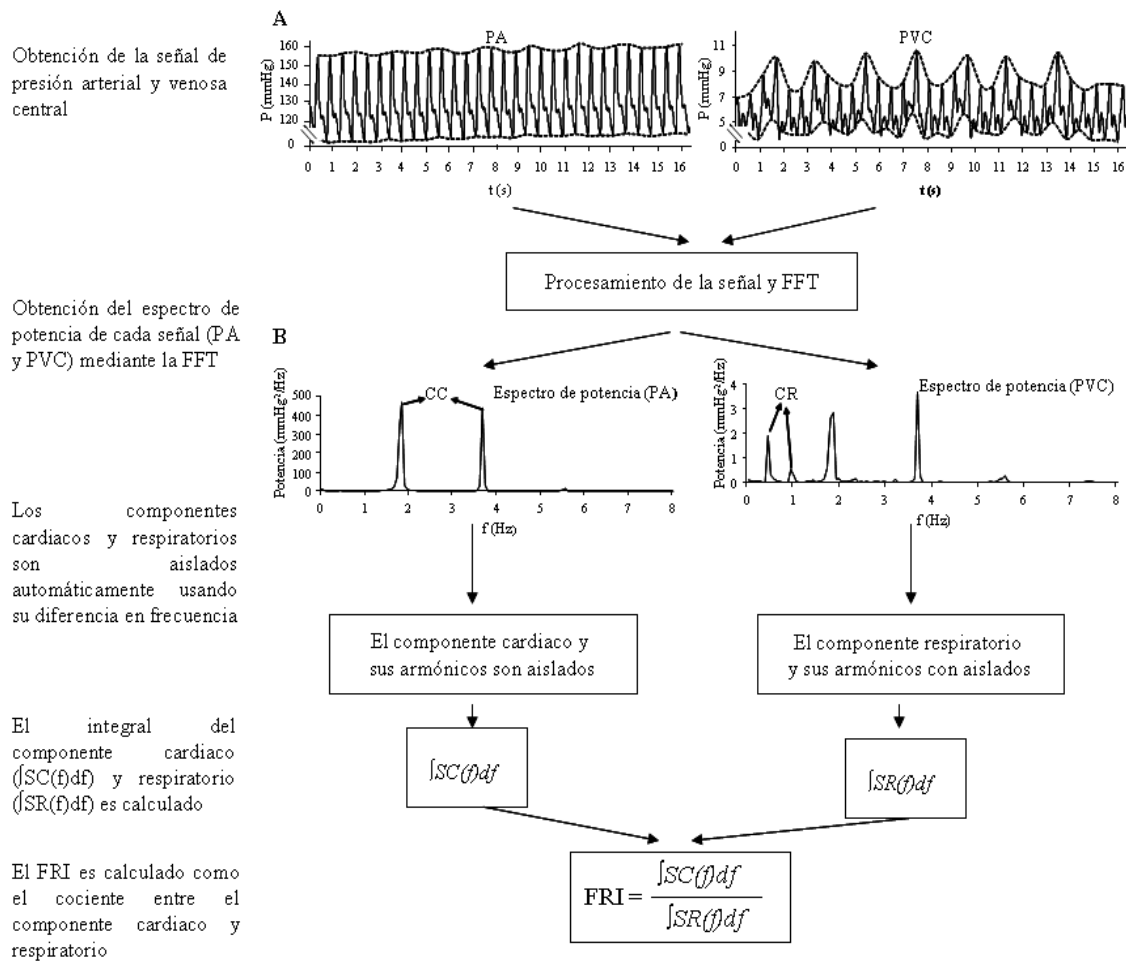


Figura 15. Ejemplo del cálculo del FRI. A. Registro continuo de la presión arterial (PA) y venosa central (PVC). En estos registros se observan 2 fluctuaciones principalmente: una relacionada con la actividad cardiaca (frecuencia cardiaca alrededor de 113 latidos por minuto, líneas sólidas) y otra de menor amplitud y frecuencia, relacionada con la respiración (frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto, líneas punteadas). B. Análisis en el dominio de la frecuencia y espectro de potencia de la PA y la CVP. En el espectro de potencia los componentes cardiacos (CC) y respiratorio (CR) pueden ser separados al tener frecuencias diferentes. El CR es obtenido del registro de la PVC debido a que su potencia es relativamente mayor que en la PA. El valor del CC ( $\int SC(f)df$ ) y CR ( $\int SR(f)df$ ) es hallado como el integral de la curva correspondiente a la actividad cardiaca y respiratoria respectivamente y sus armónicos. Finalmente el FRI es calculado como el cociente del valor del CC sobre el valor de CR ( $FRI = (\int SC(f)df)/(\int SR(f)df)$ ).

#### **4.6. Variable de referencia**

Dado que no existe una variable de referencia para la respuesta al volumen, para validar este nuevo índice se usó el cambio real en el volumen de eyección después de la expansión. Como se ha descrito en el protocolo experimental se realizaron expansiones con volumen progresivas mientras se observase un incremento en el gasto cardiaco mayor al 10% con cada expansión. De esta manera pudo obtenerse un VS máximo para cada animal. Nuestro parámetro de referencia, el FRIref, fue calculado como el cociente entre el VS observado en cada paso y el VS máximo medido durante la ventilación en CMV multiplicado por 100. De esta manera un FRIref de 60% significa que el volumen de eyección observado en el paso corresponde al 60% del máximo volumen de eyección posible después de la optimización total de la precarga. Debido a que este estudio fue realizado en condiciones controladas, donde los cambios permitidos se debieron únicamente a modificaciones de la volemia, se observó una relación lineal muy fuerte entre el FRI y el FRIref. Así, se observó además una relación directa entre la dependencia de precarga y el efecto de la respiración en la variabilidad de la onda de presión arterial.

#### **4.7. Análisis estadístico**

Los resultados están expresados como la media  $\pm$  desviación estándar, a menos que se especifique de otra manera. Para determinar si las variables presentaban una distribución normal se realizó la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables hemodinámicas y respiratorias fueron comparadas usando ANOVA para medidas repetidas, aplicando la corrección de Bonferroni. La correlación entre el FRI y el FRIref fue hecha

por medio de regresión lineal calculando el coeficiente de Pearson. La correspondencia entre el FRI y el FRIref fue evaluada también usando el método de Bland-Altman<sup>149</sup>. Se realizó un análisis de la curva de características operador receptor (ROC) para determinar la sensibilidad, especificidad y mejor punto de corte de los parámetros usados para predecir la respuesta al volumen. La respuesta al volumen fue definida como la detección de un cambio mayor al 10% en el volumen de eyección con respecto al valor previo a la expansión correspondiente. La significancia estadística fue asumida con un valor de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico fue realizado usando Matlab (version 7.5, The MathWorks Inc., Natick MA, EEUU) y SPSS versión 15.

## **5. Resultados**

### **5.1. Desarrollo del modelo**

Se estudiaron 17 cerdos (peso  $32.5 \pm 10.7$  kg). En estos animales se realizaron un total de 292 mediciones, 111 en CMV, 87 en AMV y 94 en SB. Para inducir hipovolemia se extrajo  $544 \text{ ml} \pm 369 \text{ ml}$  ( $17 \pm 11 \text{ ml/kg}$ ) de sangre, mientras que para inducir hipervolemia se infundió un total de  $1502 \pm 527 \text{ ml}$  ( $45 \pm 12 \text{ ml/kg}$ ) de HES por cerdo. En la figura 16 se muestra un ejemplo de la variación del volumen sistólico, FRI y FRIref en los diferentes pasos del protocolo. Puede observarse como hay una disminución del VS durante la extracción de volumen y un aumento de éste durante la reinfusión, así como en los diferentes pasos de administración de HES. Se puede apreciar además el comportamiento paralelo mostrado tanto por el FRI como el FRIref.

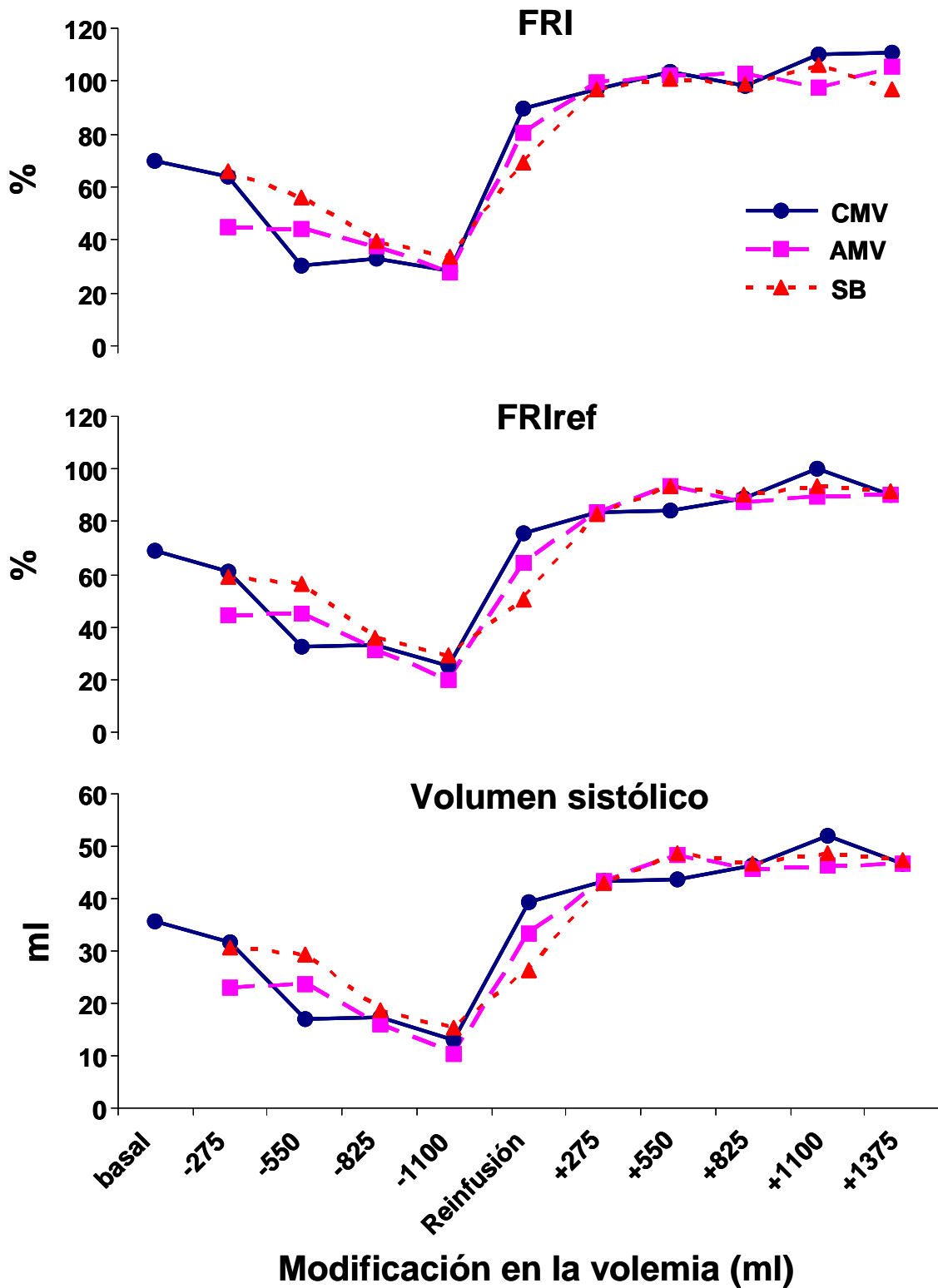


Figura 16. Cambios en volumen sistólico, FRIref y FRI en un animal ejemplo. Líneas continuas (círculos): Ventilación mecánica controlada (CMV). Líneas punteadas (cuadrados): ventilación asistida (AMV). Líneas interrumpidas (triángulos): ventilación espontánea (SB). Iniciando desde la condición basal se puede observar una disminución

en el volumen sistólico en hipovolemia, seguido por un aumento de este durante la hipervolemia. Al escalar el volumen sistólico hasta el máximo estado de llenado posible en CMV se obtiene la variable de referencia, FRIref. Se puede observar como tanto el FRIref como el nuevo índice FRI muestran un comportamiento paralelo entre sí y comparándolos con el volumen sistólico.

## **5.2. Variables respiratorias**

En la figura 17 se muestra un ejemplo gráfico de las curvas de flujo, presión y volumen representativo de un cerdo en las diferentes condiciones de ventilación mecánica del estudio. En la tabla 1 se muestran las variables respiratorias monitorizadas durante el estudio.

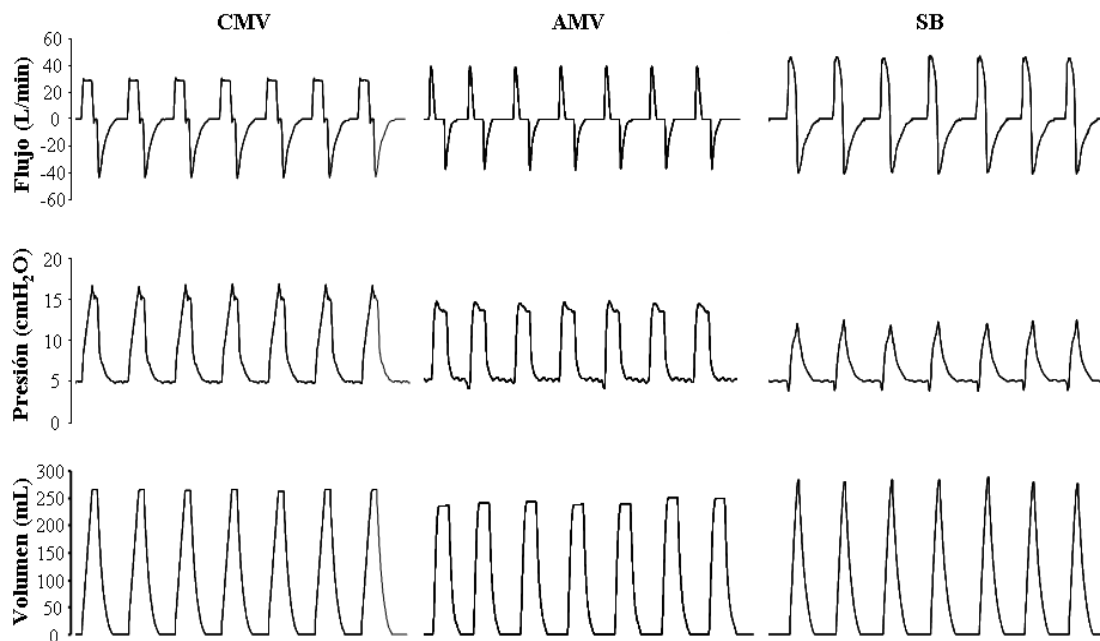


Figura 17: Ejemplo de las curvas de flujo, presión y volumen respiratorio en las diferentes condiciones de ventilación mecánica del protocolo.

A	CMV			
	Basal	HipoV	NormoV	HiperV
<b>FR (rpm)</b>	16 ± 6	16 ± 5	18 ± 6	20 ± 7
<b>Vc (mL)</b>	266 ± 77	276 ± 86	283 ± 88	278 ± 81
<b>Vmin (L/min)</b>	4.1 ± 1.3	4.2 ± 1.2	4.9 ± 1.8	5.4 ± 2.2
<b>Ppico (cmH<sub>2</sub>O)</b>	17 ± 4	17 ± 5	17 ± 6	21 ± 9
<b>Pmedia (cmH<sub>2</sub>O)</b>	8 ± 1	8 ± 1	8 ± 1	9 ± 2
<b>EtCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	43 ± 10	44 ± 9	45 ± 7	44 ± 9
<b>Cdin (mL/cmH<sub>2</sub>O)</b>	28.1 ± 5.3	33.0 ± 12.4	32.4 ± 11.8	25.6 ± 9.1
<b>Rva(cmH<sub>2</sub>O·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)</b>	8.3 ± 1.9	8.0 ± 2.4	7.4 ± 3.2	9.9 ± 5.1

B	AMV		
	HipoV	NormoV	HiperV
<b>FR (rpm)</b>	12 ± 5	14 ± 6	14 ± 7
<b>Vc (mL)</b>	340 ± 123	314 ± 99	301 ± 78
<b>Vmin (L/min)</b>	3.9 ± 1.9	4.2 ± 1.7	4.3 ± 2.4
<b>Ppico (cmH<sub>2</sub>O)</b>	15 ± 4	15 ± 4	18 ± 6
<b>Pmedia (cmH<sub>2</sub>O)</b>	9 ± 2	9 ± 2	10 ± 3
<b>EtCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	47 ± 8	49 ± 8	40 ± 12
<b>Cdin (mL/cmH<sub>2</sub>O)</b>	32.6 ± 9.6	34.0 ± 12.0	25.8 ± 8.4
<b>Rva(cmH<sub>2</sub>O·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)</b>	6.7 ± 3.8	7.4 ± 3.5	9.7 ± 5.9

C	SB		
	HipoV	NormoV	HiperV
<b>FR (rpm)</b>	16 ± 8	19 ± 8	17 ± 7
<b>Vc (mL)</b>	316 ± 129	273 ± 113	264 ± 101
<b>Vmin (L/min)</b>	4.6 ± 1.8	4.9 ± 2.4	4.0 ± 1.7
<b>Ppico (cmH<sub>2</sub>O)</b>	10 ± 1*	9 ± 2*	9 ± 2*
<b>Pmedia (cmH<sub>2</sub>O)</b>	6 ± 0*	6 ± 0*	6 ± 1*
<b>EtCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	47 ± 7	51 ± 7	51 ± 11
<b>Cdin (mL/cmH<sub>2</sub>O)</b>			
<b>Rva(cmH<sub>2</sub>O·L<sup>-1</sup>·s<sup>-1</sup>)</b>			

Tabla 1: Parámetros ventilatorios durante el protocolo de estudio. A. CMV: ventilación mecánica controlada. B. AMV: ventilación mecánica asistida. C. SB: ventilación espontánea. FR: frecuencia respiratoria; Vc: volumen corriente; Vmin: volumen minuto (Vc x FR); Ppico: presión inspiratoria pico; Pmedia: presión media; EtCO<sub>2</sub>: presión de CO<sub>2</sub> exhalado al final de la espiración; Cdin: complacencia dinámica del sistema respiratorio; Rva: resistencia de la vía aérea.



\*  $P < 0.05$  comparando con la misma condición de precarga en los diferentes modos de ventilación.

Comparando la misma condición hemodinámica en los diferentes modos de ventilación mecánica estudiados, sólo se observaron diferencias significativas entre las presiones pico y media entre SB y AMV y entre SB y CMV. Se observó una tendencia hacia frecuencias respiratorias menores y volúmenes corrientes mayores en AMV, observándose además un rango de valores menor para el volumen corriente en CMV, y mayor para la frecuencia respiratoria en SB, especialmente durante las situaciones de hipo y normovolemia. El comportamiento de estas variables condicionó también una tendencia hacia volúmenes minuto mayor en SB también en situaciones de hipo y normovolemia. Hubo una tendencia hacia un EtCO<sub>2</sub> más alto durante la ventilación espontánea, especialmente en situación de hipervolemia.

Al comparar las diferentes condiciones hemodinámicas durante el mismo modo de ventilación mecánica, no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas. En AMV y SB se observó una tendencia hacia volúmenes corrientes menores con el aumento de la volemia. En CMV y AMV hubo una tendencia hacia presiones pico y media mayores en hipervolemia mientras que en SB estas presiones se mantuvieron estables en las diferentes condiciones de volemia. Hubo una tendencia hacia la disminución de la complacencia dinámica y aumento de la resistencia en la vía aérea en hipervolemia en CMV.

### **5.3. Mediciones hemodinámicas**

En la tabla 2 se muestra el comportamiento de las variables hemodinámicas estudiadas y del FRI y FRIref durante los diferentes pasos del protocolo. En situación basal, todos los animales estuvieron hemodinámicamente estables (TAM  $92 \pm 38$  mmHg) y con valores normales de precarga (GEDV  $366 \pm 213$  ml). Además, en general, en situación basal los animales se encontraban en una situación de respondedor al volumen evaluada mediante la VVS y la VPP.

A

	<b>CMV*</b>			
	<b>Basal</b>	<b>HipoV</b>	<b>NormoV</b>	<b>HiperV</b>
<b>FC (lpm)</b>	108 ± 58	143 ± 79	118 ± 91	122 ± 73
<b>PAM (mmHg)</b>	92 ± 38	69 ± 35 <sup>‡</sup>	111 ± 62	119 ± 55
<b>PVC (mmHg)</b>	11 ± 7	9 ± 6 <sup>‡</sup>	13 ± 4	17 ± 6 <sup>‡</sup>
<b>VS (ml)</b>	27 ± 25	13 ± 10	25 ± 23	42 ± 27
<b>GC (l/min)</b>	3.1 ± 3.6	1.9 ± 1.7	2.7 ± 2.5	5.0 ± 4.2
<b>VTDG (ml)</b>	366 ± 213	260 ± 112	387 ± 233	512 ± 276
<b>RVS (dyn.s.cm<sup>-5</sup>)</b>	2929 ± 2596	3068 ± 2542	3423 ± 2341	2049 ± 1964
<b>VVS (%)<sup>†\$</sup></b>	15 ± 11	22 ± 9 <sup>‡</sup>	13 ± 10	8 ± 10
<b>VPP (%)<sup>†\$</sup></b>	17 ± 14	28 ± 10 <sup>‡</sup>	12 ± 13	7 ± 6
<b>FRI (%)</b>	64 ± 32	35 ± 21 <sup>‡</sup>	72 ± 37	97 ± 15 <sup>‡</sup>
<b>FRI REF (%)</b>	66 ± 34	31 ± 18 <sup>‡</sup>	60 ± 33	97 ± 10 <sup>‡</sup>

B

	<b>AMV*</b>		
	<b>HipoV</b>	<b>NormoV</b>	<b>HiperV</b>
<b>FC (lpm)</b>	143 ± 75	117 ± 92	116 ± 79
<b>PAM (mmHg)</b>	67 ± 39 <sup>‡</sup>	108 ± 64	119 ± 56
<b>PVC (mmHg)</b>	10 ± 5	13 ± 6	17 ± 6
<b>VS (ml)</b>	11 ± 8 <sup>‡</sup>	24 ± 20	39 ± 22 <sup>‡</sup>
<b>GC (l/min)</b>	1.6 ± 1.0	2.4 ± 1.3	4.1 ± 1.8 <sup>‡</sup>
<b>VTDG (ml)</b>	251 ± 133	380 ± 236	490 ± 279
<b>RVS (dyn.s.cm<sup>-5</sup>)</b>	3340 ± 2442	3914 ± 2787	2232 ± 1761 <sup>‡</sup>
<b>VVS (%)<sup>†\$</sup></b>	23 ± 16 <sup>‡</sup>	13 ± 12	10 ± 11
<b>VPP (%)<sup>†\$</sup></b>	27 ± 21 <sup>‡</sup>	13 ± 14	9 ± 6
<b>FRI (%)</b>	37 ± 23 <sup>‡</sup>	72 ± 41	99 ± 17 <sup>‡</sup>
<b>FRI REF (%)</b>	28 ± 18 <sup>‡</sup>	58 ± 34	98 ± 9 <sup>‡</sup>

C

	<b>SB*</b>		
	<b>HipoV</b>	<b>NormoV</b>	<b>HiperV</b>
<b>FC (lpm)</b>	148 ± 88	120 ± 85	117 ± 70
<b>PAM (mmHg)</b>	73 ± 39 <sup>‡</sup>	112 ± 67	116 ± 58
<b>PVC (mmHg)</b>	8.5 ± 5.2	12 ± 6	16 ± 8
<b>VS (ml)</b>	14 ± 11	27 ± 24	44 ± 26
<b>GC (l/min)</b>	2.0 ± 1.6	3.0 ± 3.3	5 ± 4
<b>VTDG (ml)</b>	272 ± 128	405 ± 245	537 ± 267
<b>RVS (dyn.s.cm<sup>-5</sup>)</b>	2953 ± 2888	3780 ± 3419	1987 ± 1947
<b>VVS (%)<sup>†\$</sup></b>	15 ± 9	12 ± 9	11 ± 11
<b>VPP (%)<sup>†\$</sup></b>	18 ± 8 <sup>‡</sup>	12 ± 8	12 ± 12
<b>FRI (%)</b>	37 ± 20 <sup>‡</sup>	73 ± 42	95 ± 15
<b>FRI REF (%)</b>	34 ± 21 <sup>‡</sup>	61 ± 33	96 ± 12 <sup>‡</sup>

Tabla 2: Parámetros hemodinámicos durante el protocolo de estudio. A. CMV: ventilación mecánica controlada. B. AMV: ventilación mecánica asistida. C. SB: ventilación espontánea. FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; VS: volumen sistólico; GC: gasto cardiaco; VTDG: volumen telediastólico global; RVS: resistencias vasculares sistémicas; VVS: variación del volumen sistólico; VPP: variación de la presión de pulso.

\*  $p < 0.001$  comparando entre todas las condiciones de precarga y entre hipo e hipervolemia durante la misma condición de ventilación mecánica.

‡  $p < 0.05$  comparando con normovolemia durante la misma condición de ventilación mecánica.

†  $p < 0.05$  comparando diferentes condiciones de ventilación mecánica durante hipovolemia.

§  $p < 0.05$  comparando diferentes condiciones de ventilación mecánica durante hipervolemia.

Comparando los diferentes modos de ventilación mecánica en la misma condición hemodinámica, se encontraron diferencias significativas para la VVS y la VPP durante hipo e hipervolemia. Estas diferencias se observaron principalmente como valores más altos para estas variables en hipovolemia y más bajos en hipervolemia durante CMV en comparación con los otros modos ventilatorios. Un comportamiento opuesto fue observado en SB. Sin embargo no hubo diferencias significativas ni una tendencia clara a cambios en los valores del FRI entre los diferentes modos de ventilación mecánica. A excepción de una leve tendencia a valores menores de GEDV y GC en AMV, el comportamiento para las demás variables hemodinámicas fue similar en todos los modos de ventilación mecánica estudiados.

Comparando las diferentes condiciones hemodinámicas para un mismo modo de ventilación mecánica, se encontraron diferencias significativas entre hipervolemia e hipovolemia para todas las variables

hemodinámicas evaluadas en este estudio. Además al comparar con la situación de normovolemia, se observó una frecuencia cardíaca más alta en hipovolemia y más baja en hipervolemia sin alcanzar diferencias significativas en ningún modo de ventilación mecánica. Un comportamiento opuesto fue observado para la presión arterial media, presión venosa central, volumen sistólico, gasto cardíaco y volumen telediastólico global. En estas últimas variables se observaron diferencias significativas al comparar con normovolemia en la presión arterial media en la situación de hipovolemia en todos los modos de ventilación mecánica; en la presión venosa central en hipo e hipervolemia en CMV; en el volumen sistólico en hipo e hipervolemia en AMV y en el gasto cardíaco en hipervolemia en AMV. Se observó además tendencia hacia resistencias vasculares sistémicas mayores en normovolemia en todos los modos de ventilación mecánica.

Evaluando el comportamiento de los índices dinámicos en cada modo de ventilación mecánica, se observaron valores mayores en hipovolemia y menores en hipervolemia para la VPP y la VVS en todos los modos ventilatorios y un comportamiento opuesto para el FRI y el FRIref. Comparando con normovolemia estas diferencias fueron significativas en hipovolemia para la VVS y la VPP en CMV y AMV y en hipovolemia para la VPP en SB. El FRI y FRIref mostraron diferencias significativas tanto en hipo como hipervolemia en CMV y AMV, en hipovolemia en SB. En SB las diferencias en hipervolemia solo alcanzaron significación para el FRIref.

#### **5.4. Evaluación de la respuesta al volumen**

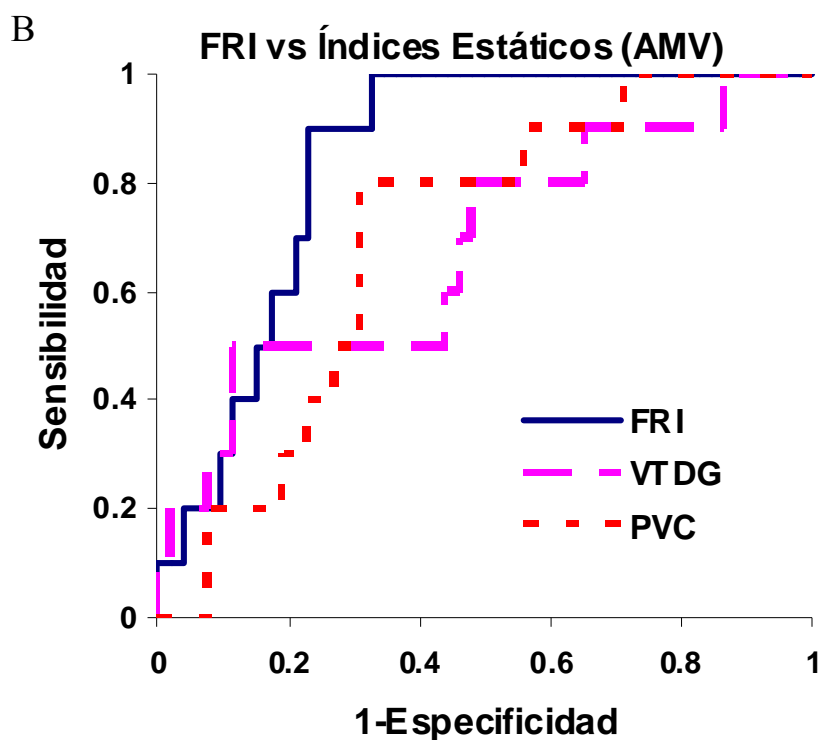
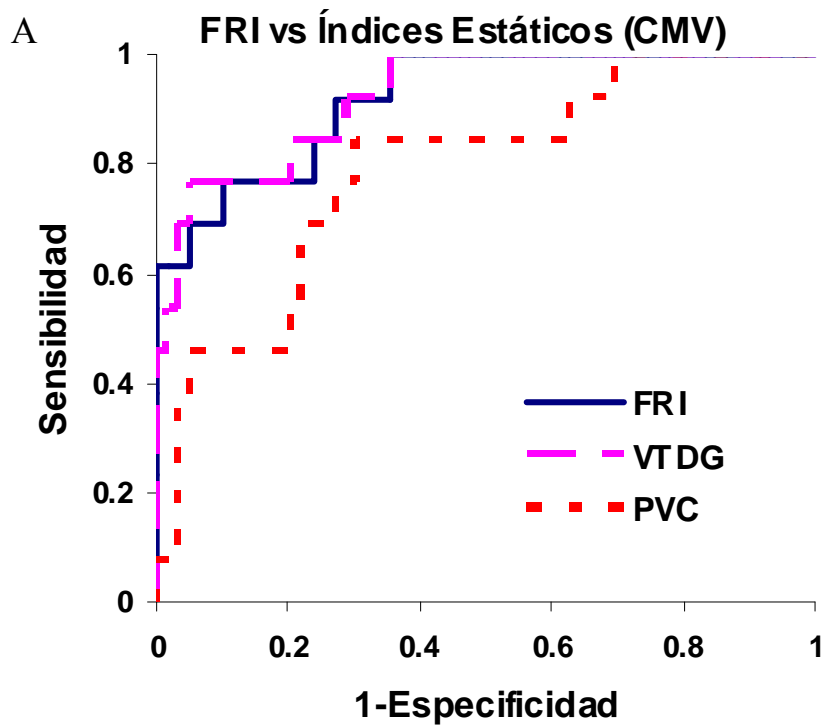
Los pasos de administración de HES después de la reinfusión de la sangre extraída fueron utilizados para evaluar la capacidad para predecir la respuesta al volumen del FRI y compararlo con los otros índices dinámicos y estáticos estudiados. Esta evaluación fue realizada para cada modo de ventilación mecánica. En la figura 18 y 19 se muestra la curva ROC comparando al FRI con los índices estáticos y dinámicos, respectivamente, evaluados en este estudio. Los resultados del análisis de estas curvas se muestran en la tabla 3.

El FRI mostró un área bajo la curva ROC mayor que los demás índices estudiados así como una buena sensibilidad y especificidad para predecir la respuesta al volumen en todos los modos de ventilación mecánica de este estudio.

En CMV un FRI menor de 69% predijo una respuesta positiva al volumen con un 77 y 90% de sensibilidad y especificidad respectivamente. En este modo de ventilación mecánica la PVC y SVV mostraron una mejor sensibilidad (85 y 92% respectivamente) que el FRI mientras que el GEDV y la VPP mostraron una mejor especificidad de acuerdo con el mejor punto de corte.

Un FRI menor de 81% predijo la respuesta al volumen con una sensibilidad y especificidad de 100 y 67% respectivamente en AMV. En este modo de ventilación mecánica ningún índice mostró una mejor sensibilidad que el FRI. La especificidad del FRI fue inferior que la de los demás índices estudiados según su mejor punto de corte.

En SB un FRI menor de 60% mostró una sensibilidad y especificidad de 78 y 83% respectivamente para predecir la respuesta al volumen. La PVC y la VVS mostraron una sensibilidad mayor (89 y 100% respectivamente). A parte de esto, ningún otro índice mostró mejor sensibilidad ni es especificidad que el FRI en este modo de ventilación.



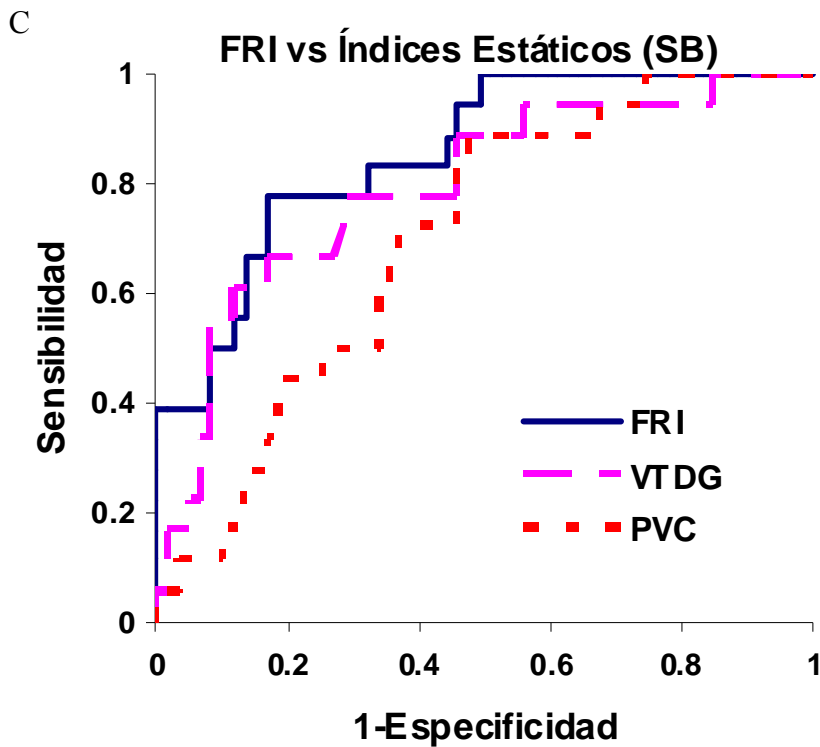
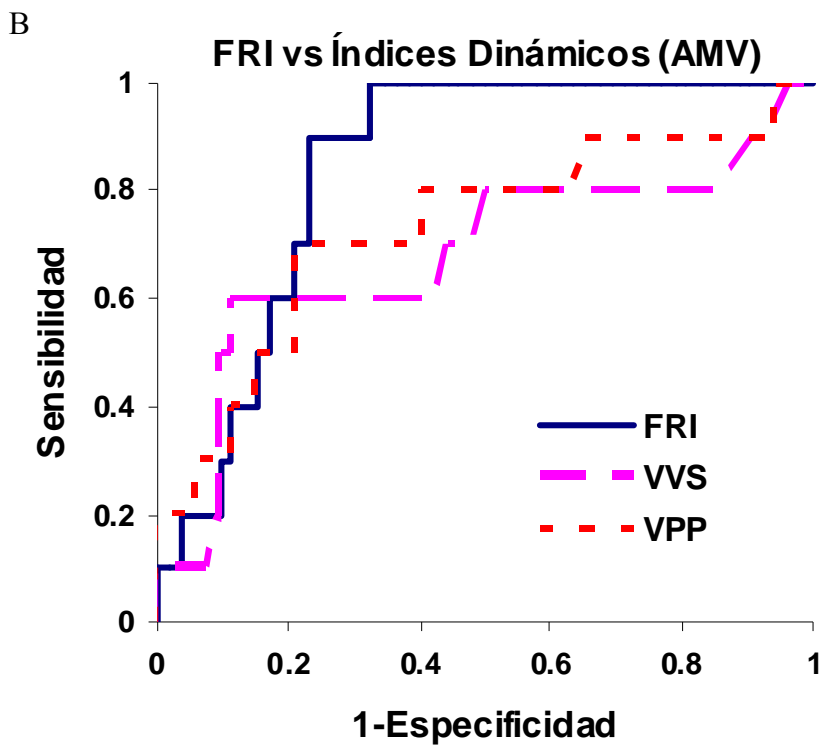
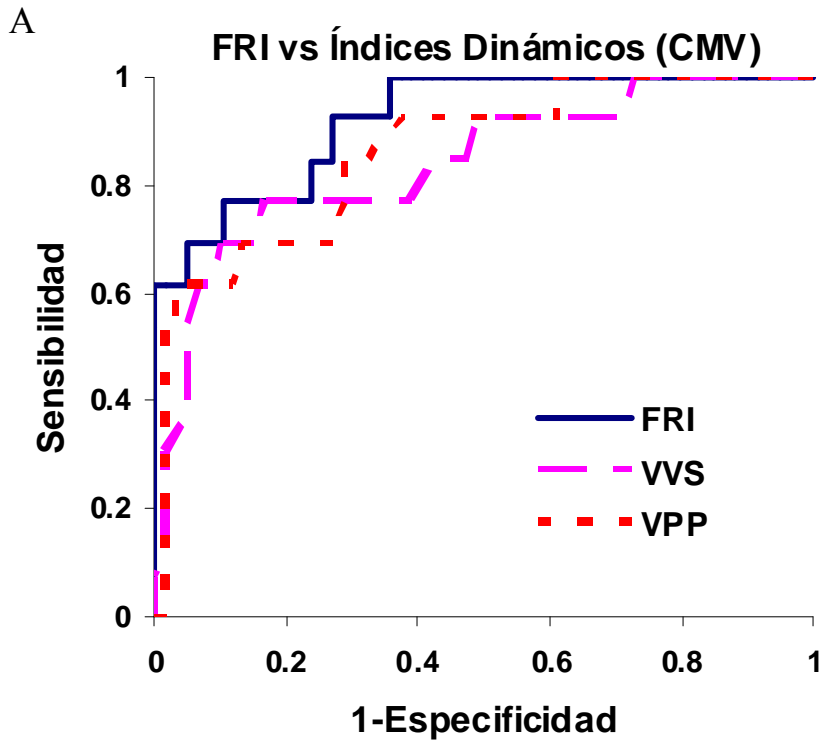


Figura 18. Curva de características operador receptor (ROC) comparando la capacidad de predecir un incremento en el volumen sistólico mayor del 10% después de la administración correspondiente de volumen del FRI con los índices estáticos de predicción de la respuesta al volumen evaluados en este estudio. A. Comparación en ventilación mecánica controlada (CMV). B. Comparación en ventilación mecánica asistida (AMV). C. Comparación en ventilación espontánea (SB). Líneas continuas azules, FRI; líneas purpura discontinuas, volumen telediastólico global (VTDG); líneas punteadas rojas, presión venosa central (PVC). Los valores del área bajo la curva ROC, la sensibilidad, especificidad y el mejor punto de corte de las diferentes variables se muestran en la tabla 3.





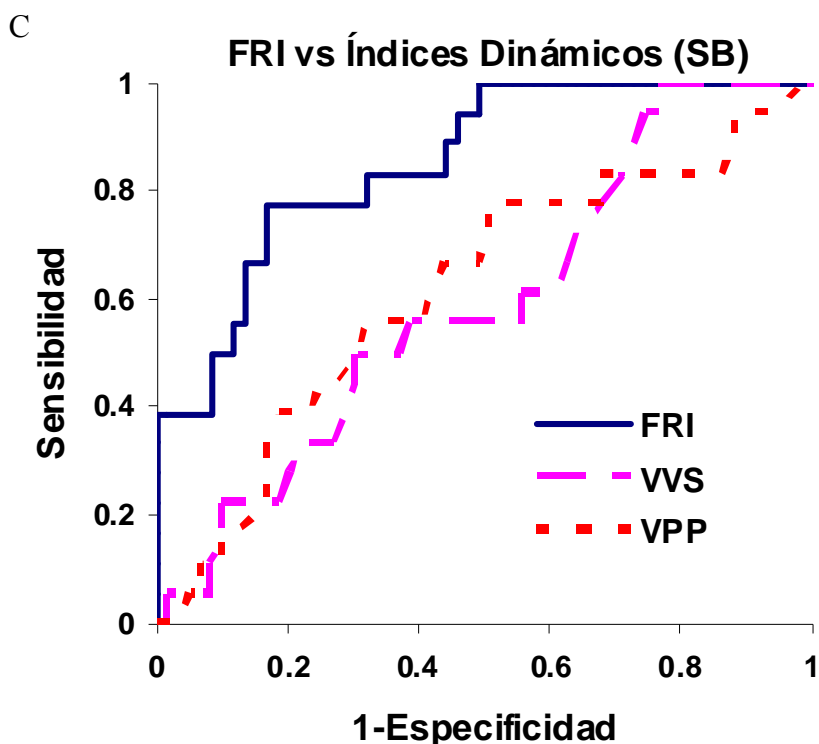


Figura 19. Curva de características operador receptor (ROC) comparando la capacidad de predecir un incremento en el volumen sistólico mayor del 10% después de la administración correspondiente de volumen del FRI con los índices dinámicos de predicción de la respuesta al volumen evaluados en este estudio. A. Comparación en ventilación mecánica controlada (CMV). B. Comparación en ventilación mecánica asistida (AMV). C. Comparación en ventilación espontánea (SB). Líneas continuas azules, FRI; líneas púrpura discontinuas, variación del volumen sistólico (VVS); líneas punteadas rojas, variación de la presión de pulso (VPP). Los valores del área bajo la curva ROC, la sensibilidad, especificidad y el mejor punto de corte de las diferentes variables se muestran en la tabla 3.

	CMV				AMV				SB			
	AUROC	Corte	Sens	Espec	AUROC	Corte	Sens	Espec	AUROC	Corte	Sens	Espec
PVC	0.79	12	85	69	70	13	80	69	0.7	12	89	53
VTDG	0.92	339	77	95	0.68	318	50	88	0.79	360	67	83
VPP	0.86	11	62	97	0.72	15	70	79	0.62	14	78	49
VVS	0.89	15	92	83	0.68	19	60	88	0.6	13	100	24
FRI	0.92	69	77	90	0.84	81	100	67	0.85	60	78	83

Tabla 3. Resultados del análisis del comportamiento del curva de las características operador receptor (ROC) para los índices de predicción de la respuesta al volumen evaluados en este estudio en los diferentes modos de ventilación mecánica estudiados. La sensibilidad y especificidad están expresadas en porcentaje. CMV: ventilación

mecánica controlada; AMV: ventilación mecánica asistida; SB: ventilación asistida. AUROC: área bajo la curva ROC; Corte: mejor punto de corte; Sens: sensibilidad; Espec: especificidad; PVC: presión venosa central; VTDG: volumen telediastólico global; VPP: variación de la presión de pulso; VVS: variación del volumen sistólico. FRI: índice del respuesta al volumen. El punto de corte está expresado en milímetros de mercurio para la PVC, mililitros para el VTDG y porcentaje para la VPP, la VVS y el FRI.

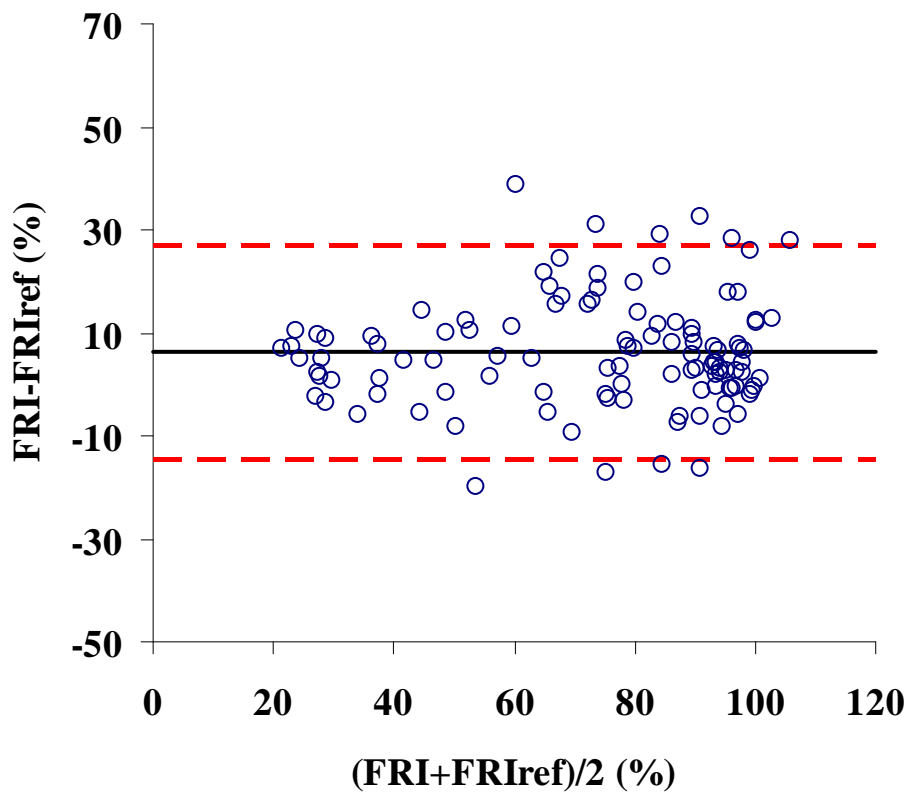
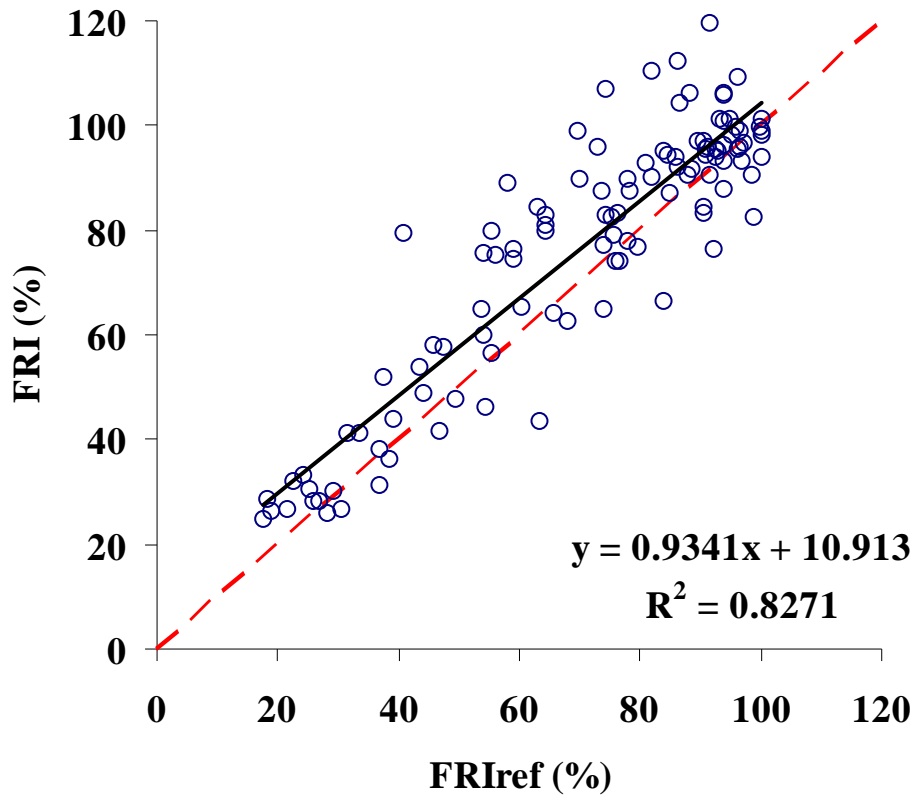
## **5.5. Capacidad del FRI para monitorizar cambios en el volumen sistólico**

Todas las situaciones de volemia estudiadas en este protocolo fueron utilizadas para evaluar la capacidad del FRI para monitorizar los cambios producidos en el volumen sistólico. Para esto se comparó el FRI con la variable de referencia FRIref, ya que los cambios en ésta representan cambios reales y de igual proporción en el volumen sistólico. De igual manera el FRIref representa, en general, la relación entre el VS y el máximo VS posible y la similitud del FRI con el FRIref muestra su habilidad para monitorizar esta relación.

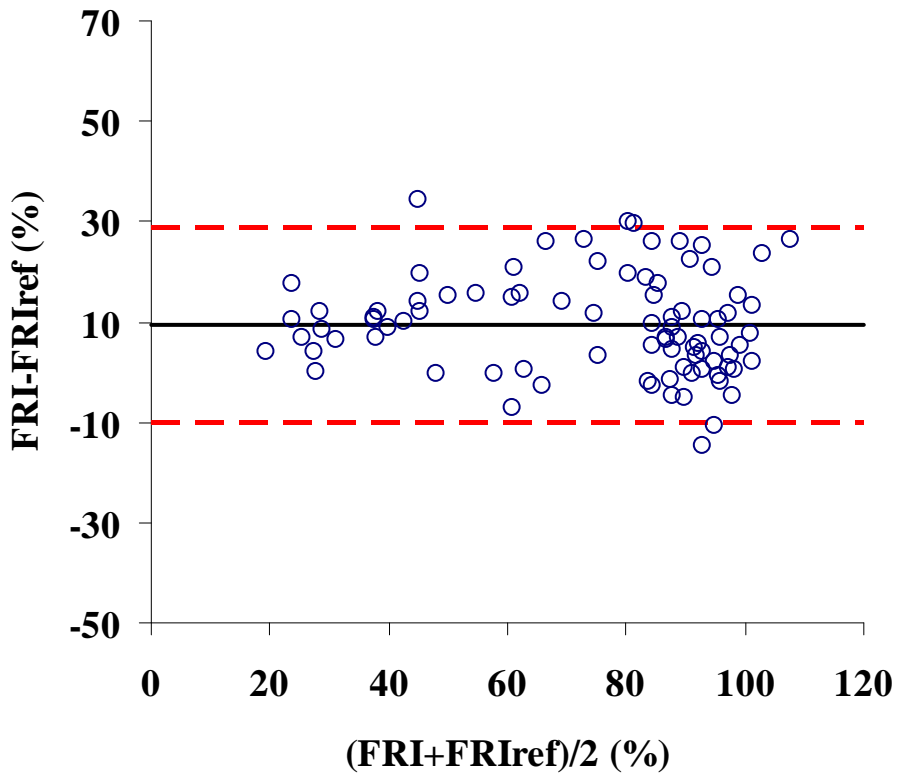
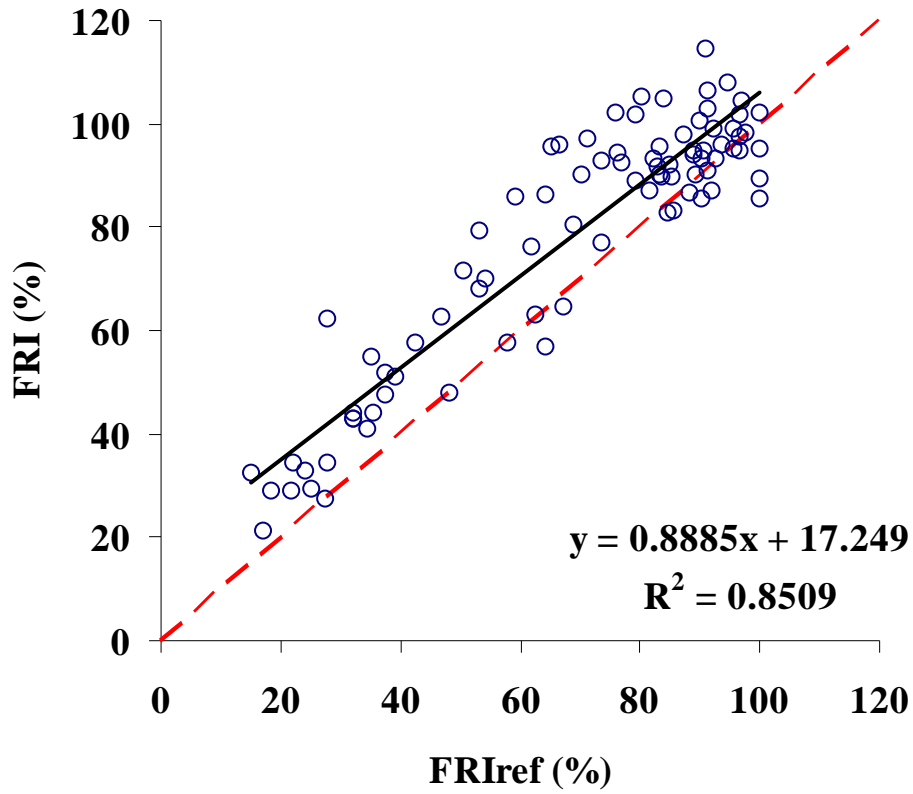
En la figura 20 se muestra la correlación y el gráfico de Bland-Altman<sup>149</sup> entre el FRI y el FRIref en cada modo de ventilación mecánica y en el total de todas las medidas realizadas. En la tabla 4 se muestra el índice de correlación de Pearson, el sesgo y los límites de concordancia entre el FRI y el FRIref también agrupados por modo de ventilación mecánica y en todas las medidas realizadas. El FRI mostró una correlación excelente (índice de Pearson superior a 0.9) y significativa ( $p < 0.001$ ) en todos y cada uno de los modos de ventilación mecánica estudiados. En el análisis

cualitativo de Bland-Altman se observó una tendencia a sobreestimar el FRlref con un sesgo de 6% en CMV, 10% en AMV y 4% en SB.

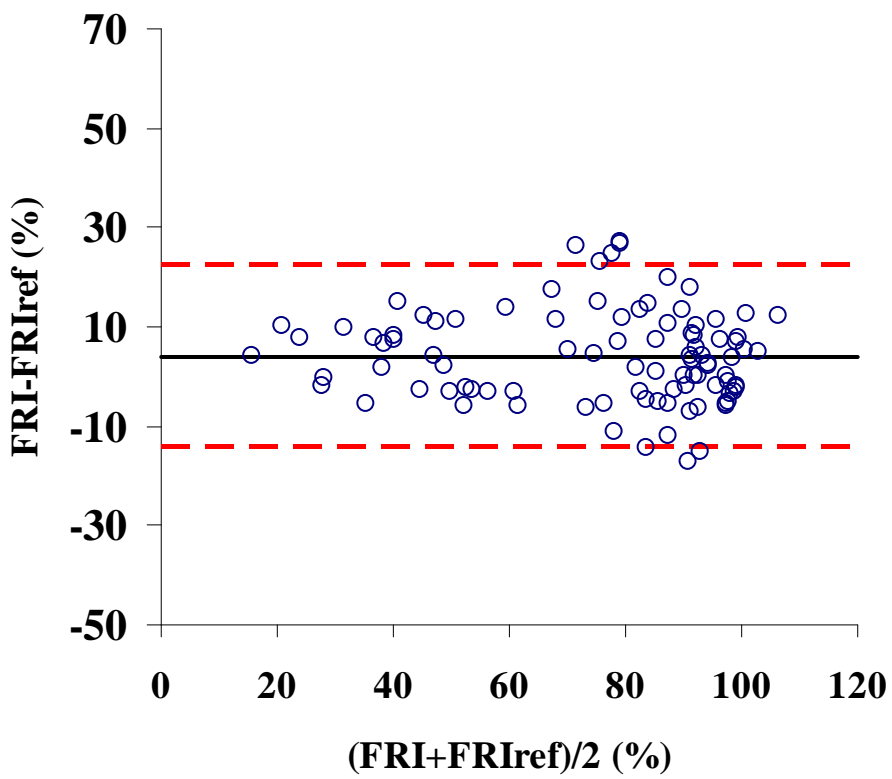
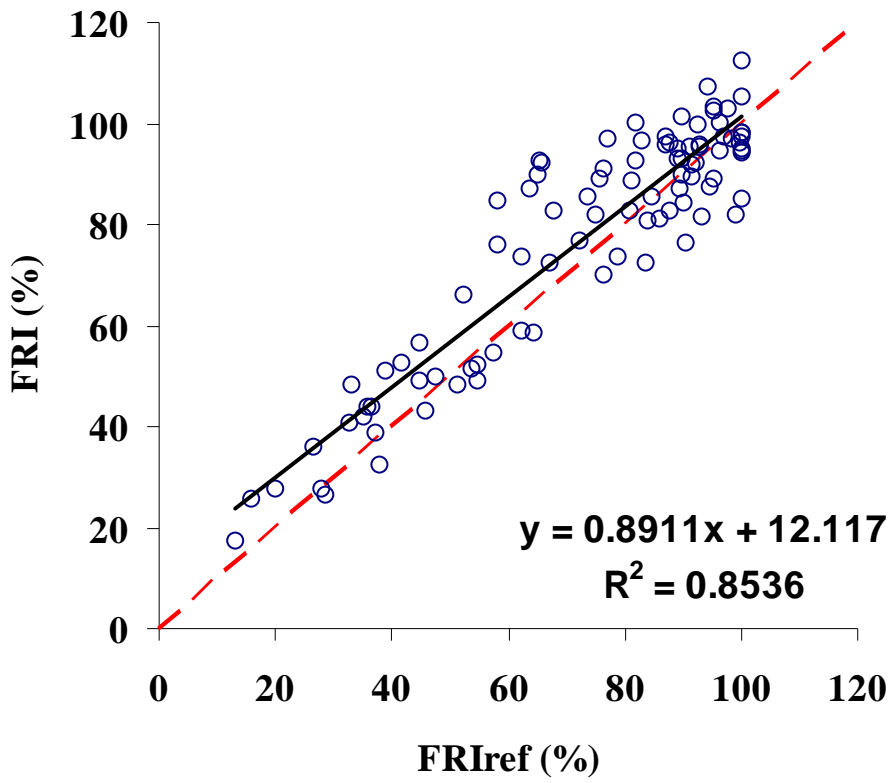
#### A. Ventilación mecánica controlada (CMV)



B. Ventilación mecánica asistida (AMV)



C. Ventilación espontánea (SB)



D. Todos los modos ventilatorios

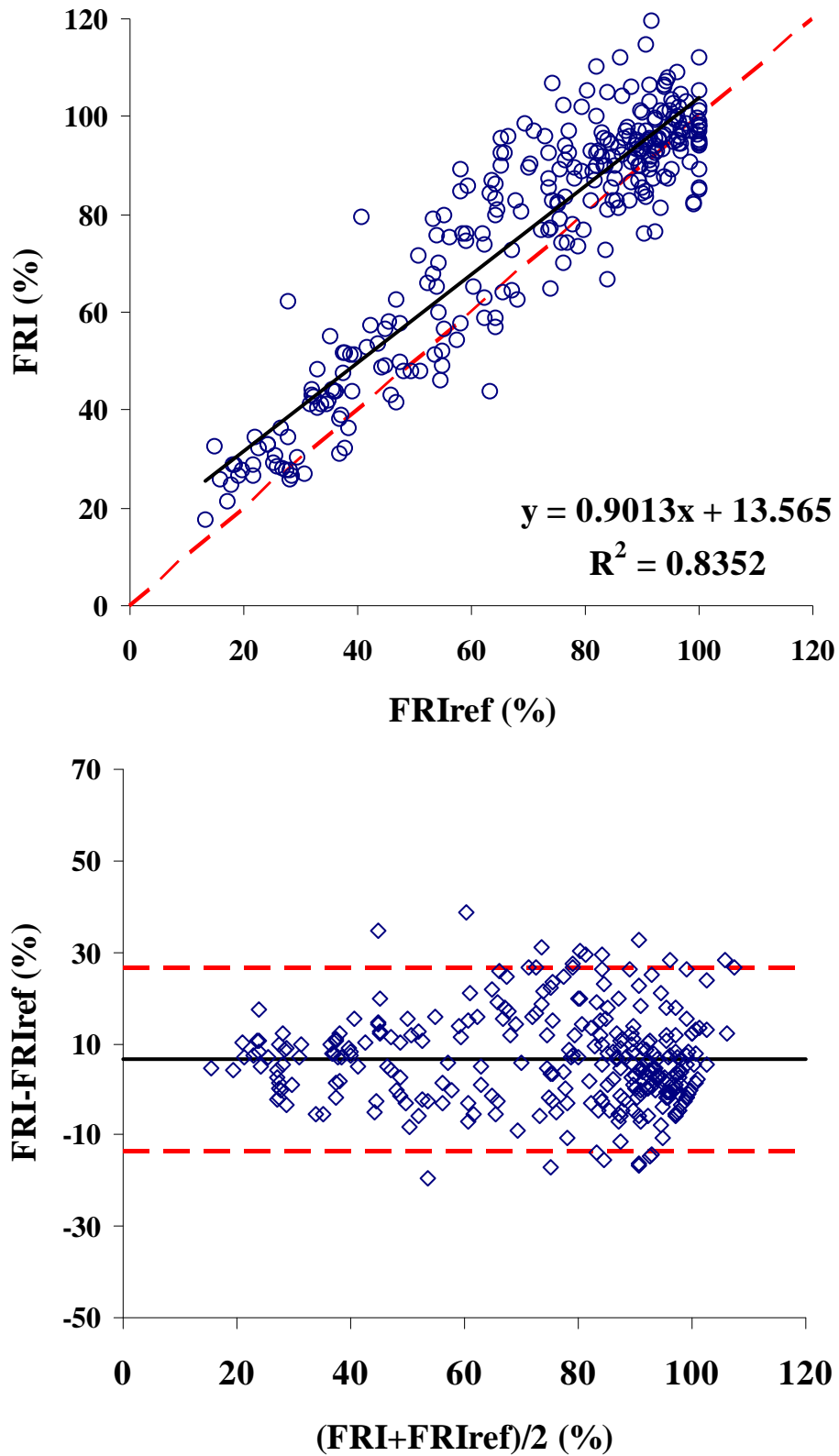


Figura 20. Correlación y gráfico de Bland-Altman comparando al FRI con el FRIfref. A. Ventilación mecánica controlada (CMV); B. Ventilación mecánica asistida (AMV); C.

Ventilación espontánea (SB); D. Todos los modos respiratorios. El índice de Pearson, el sesgo y límites de concordancia se encuentran en la tabla 4.

	<b>FRIref</b>	<b>FRI</b>	<b>Pearson</b>	<b>Sesgo</b>	<b>Límites de concordancia</b>
<b>CMV</b>	70 ± 49	77 ± 50	0.91	6	-14 - 27
<b>AMV</b>	69 ± 51	79 ± 50	0.92	10	-10 - 29
<b>SB</b>	73 ± 48	77 ± 46	0.92	4	-14 - 22
<b>Todos</b>	71 ± 49	77 ± 48	0.91	7	-13 - 27

Tabla 4. Comparación entre el FRIref y el FRI en los diferentes modos de ventilación mecánica estudiados y en el total de los datos. Los valores del FRI, FRIref, el sesgo y límites de concordancia están expresados en porcentaje. CMV: ventilación mecánica controlada; AMV: Ventilación mecánica asistida; SB: ventilación espontánea; Todos: el total de los datos de los 3 modos de ventilación mecánica agrupados. Las correlaciones entre el FRI y el FRIref fueron significativas en todos los modos de ventilación mecánica con una  $p < 0.001$ .



## 6. Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue la alta fiabilidad del nuevo índice evaluado en este estudio, FRI, para predecir la respuesta al volumen independientemente del modo de ventilación utilizado. Además de esto, el FRI mostró una excelente correlación con la variable de referencia, FRIref. Esta correlación refleja su habilidad para monitorizar los cambios en el volumen sistólico como consecuencia de la variación en la precarga.

La predicción de la respuesta al volumen es un problema de relevancia clínica. En los últimos años se ha demostrado un aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad relacionado con un balance acumulado de fluidos excesivo<sup>32, 150</sup>. Por esto, es importante poder discriminar aquellos pacientes que se beneficiarán o no de la administración de líquidos. Sin embargo, las herramientas disponibles actualmente para predecir la respuesta al volumen presentan limitaciones. En especial, los pacientes en con ventilación espontánea pueden representar un blanco especial para mejorar las estrategias de reanimación. Los subgrupos clínicos de pacientes con ventilación espontánea incluyen a pacientes en etapas tempranas de reanimación con mayor o menor grado de inestabilidad hemodinámica como en el caso de la sepsis severa; pacientes con insuficiencia respiratoria en fase temprana; pacientes en fase de recuperación de síndrome de distrés respiratorio. En los subgrupos mencionados el uso de insuficiente de fluidos puede empeorar el pronóstico ya que éste puede conllevar al empeoramiento de la situación hemodinámica y el desarrollo de fallos orgánicos<sup>2</sup>. Por otra parte el uso excesivo de fluidos puede provocar la necesidad de intubación orotraqueal,

empeorar la función respiratoria o retardar el uso de otras medidas terapéuticas como el uso de inotrópicos o vasoactivos.

Al igual que en estudios clínicos en diferentes escenarios, en este estudio el comportamiento de los índices dinámicos actuales para predecir la respuesta al volumen fue bueno en ventilación mecánica controlada<sup>21, 142</sup>. En la tabla 3 se observa como en CMV el PPV y SVV mostraron un área bajo la curva ROC superior a 0.85. Además de no presentar esfuerzos respiratorios espontáneos, el volumen corriente utilizado en esta condición fue de 8 ml/kg, lo cual se encuentra de acuerdo con lo descrito en la literatura para la utilización de estos índices<sup>21, 79</sup>. De igual manera la frecuencia cardiaca estuvo por encima de 4 veces la frecuencia respiratoria, esta relación también ha demostrado que afecta la fiabilidad de estos índices<sup>22</sup>. La evaluación de la mecánica respiratoria, complacencia dinámica y resistencia en las vías respiratoria confirma que la condición basal respiratoria de estos cerdos era normal. Este último aspecto es importante ya que la presencia de condiciones que afecten la función respiratoria, podría modificar la relación entre las presiones y volúmenes del sistema respiratorio y su transmisión al sistema vascular, lo cual podría afectar la capacidad del los índices dinámicos para predecir la respuesta al volumen.

Por su parte, la capacidad de predicción de la respuesta al volumen del FRI en CMV fue ligeramente superior que para los índices dinámicos. Esto se puede explicar por 2 razones. 1. La base fisiológica que respalda la utilización del FRI es también la modulación del volumen sistólico y la presión arterial causada por la respiración. Estas bases fisiológicas son las mismas que para la VPP y la VVS y fueron descritas en el marco teórico de este estudio y en la literatura<sup>15, 58, 71, 131, 136, 151, 152</sup>. Como se detalló antes, los

ajustes del respirador y la situación pulmonar de los animales aseguraban que esta modulación se diera en una magnitud adecuada. 2. El FRI podría presentar una sensibilidad mayor para detectar la variación en la presión arterial producto del cambio en el volumen sistólico causado por la respiración. Esto puede estar relacionado con el uso del análisis en el dominio de la frecuencia para su cálculo.

Al usar modos diferentes a ventilación controlada, la fiabilidad del FRI para predecir la respuesta al volumen continuó siendo buena. Esto abre la posibilidad de una aplicación clínica relevante teniendo en cuenta la importancia de la administración correcta de fluidos en los pacientes que se encuentran en esta situación. Por su parte, el comportamiento de los índices dinámicos habituales empeoró notablemente al pasar a ventilación asistida y espontánea. Este último aspecto está de acuerdo con lo mostrado en diferentes estudios clínicos<sup>61, 78</sup>. La pérdida de fiabilidad de estos índices se basa en varias razones: a) los cambios respiratorios en las presiones alveolares y pleurales son menores durante las respiraciones espontáneas; b) los movimientos respiratorios activos pueden alterar los cambios cíclicos en la presión alveolar; c) la frecuencia respiratoria puede ser alta en pacientes con movimientos respiratorios espontáneos alterando la relación frecuencia cardíaca/frecuencia respiratoria necesaria para poder registrar los cambios ocurridos en la precarga de ambos ventrículos<sup>22</sup>; d) los pacientes con ventilación espontánea pueden ser más sensibles a cambios en el gasto cardíaco independientemente del estado de precarga<sup>61</sup>. Con los esfuerzos inspiratorios espontáneos hay un aumento en el llenado del ventrículo derecho y una caída en el gasto cardíaco izquierdo, lo cual puede resultar en una gran variación en la presión de pulso, pero con un pico en espiración<sup>17</sup>. Así en ventilación mecánica no totalmente controlada, las modificaciones cíclicas de la precarga y la poscarga de ambos ventrículos

por la respiración persisten, pero el impacto neto en la onda de presión arterial puede ser difícil de predecir.

En este modelo, la situación de ventilación espontánea creada pretendió ajustarse a la de un paciente con esfuerzos espontáneos. En especial la variabilidad propia de estos esfuerzos y las consecuencias que estos pueden tener sobre los índices de predicción de la respuesta al volumen. Para esto se utilizó un modo de ventilación asistido en el que se alternaron las respiraciones iniciadas por el respirador con aquellas desencadenadas por el esfuerzo inspiratorio del paciente. Aunque no hubo diferencias significativas, este modo se caracterizó por unas frecuencias menores y unos volúmenes corrientes mayores. La presencia de volúmenes corrientes mayores podría estar relacionado con unos cambios mayores en las fluctuaciones de la presión arterial en relación con la respiración, condicionando así la aparición de falsos positivos en el PPV y el SVV. Aunque este aspecto no se evaluó directamente en este protocolo, en la tabla 2 puede observarse una tendencia al aumento, tanto del PPV como del SVV en situación de hipervolemia al comparar ventilación asistida con controlada.

El otro modo de ventilación no controlada en este estudio, fue el espontáneo. Éste fue obtenido mediante la mera aplicación de presión continua en la vía aérea (CPAP) de igual manera que se hace en algunas situaciones en la práctica clínica, especialmente durante las etapas de destete de la ventilación mecánica y durante la ventilación no invasiva. Es importante resaltar que el éxito o fracaso de este período de destete tiene implicaciones relevantes para el pronóstico del paciente<sup>153</sup>. Además, el uso adecuado de fluidos durante este período podría ser un factor determinante en algunos casos para conseguir la extubación exitosa del paciente. La

ausencia de apoyo mecánico durante la inspiración en CPAP condiciona que el esfuerzo respiratorio sea realizado por el paciente. Este esfuerzo estará caracterizado también por la variabilidad propia de la respiración espontánea. Por otro lado este esfuerzo respiratorio puede realizarse a expensas de una presión pleural negativa que afecte la relación entre el sistema respiratorio y cardíaco como se mencionó antes. Estos aspectos condicionarían la baja capacidad de predicción de la respuesta al volumen del PPV y SVV en este modo. Aunque no hubo diferencias significativas en la frecuencia respiratoria, sí pudo observarse un aumento en el rango de ésta, especialmente en hipovolemia y normovolemia, lo cual podría estar relacionado con el aumento de la variabilidad inherente a la ventilación espontánea. De igual manera hubo una disminución estadísticamente significativa en la presión pico y media en la vía aérea en cada situación de volemia comparando el modo espontáneo con el asistido y controlado. Esto se explica por la ausencia de apoyo mecánico durante la inspiración. Dicha disminución en las presiones en la vía aérea podría crear la aparición de falsos negativos para el PPV y el SVV. Aunque esto no fue evaluado directamente, sí puede observarse una disminución clara en el valor de estos índices en hipovolemia en SB comparando con los otros dos modos.

El efecto del modo de ventilación mecánica sobre la capacidad de predicción del PPV y el SVV fue claro en este protocolo y de acuerdo con la literatura. Esto se hace evidente además al observar que estos fueron los únicos índices que presentaron diferencias significativas para la misma condición hemodinámica al comparar los diferentes modos de ventilación. Sin embargo, y de acuerdo con los objetivos de este estudio, el FRI continuó presentando una buena capacidad para predecir la respuesta al volumen tanto en AMV como en SB. En la tabla 2 se puede observar como el FRI presentó valores muy similares para la misma condición

hemodinámica en cada uno de los diferentes modos de ventilación mecánica. En la tabla 3 se observa como el área bajo la curva ROC para el FRI permaneció alrededor de 0.85 en ventilación asistida y espontánea. A pesar de que otros índices mostraron una mejor especificidad en AMV, el comportamiento bajo la curva ROC (figura 19) demuestra como esto es a expensas de una baja sensibilidad y que variar el punto de corte para mejorar ésta, sería a expensas de perder especificidad. Sin embargo, en este modo de ventilación mecánica el FRI presentó una sensibilidad del 100%, con lo que un punto de corte ligeramente más alto permitiría un compromiso aceptable entre sensibilidad y especificidad (figura 19). Finalmente, en ventilación espontánea los valores de sensibilidad y especificidad para el FRI estuvieron alrededor del 80% para el mejor punto de corte. Estos valores se encuentran muy por encima de los descritos actualmente en la literatura para el PPV y SVV en modos de ventilación diferentes al controlado<sup>62</sup>.

Las razones por las que el FRI presentó una buena capacidad de predicción en modos asistido y espontáneo a diferencia de los índices convencionales pueden estar relacionadas con la manera como es calculado. Las bases fisiológicas para la aplicación del FRI persisten a pesar del modo de ventilación mecánica empleado. Esto es, que la respiración (asistida, espontánea o totalmente controlada) modula la presión arterial. Esta modulación depende al menos en parte del estado de dependencia de precarga en que se encuentre el individuo. El FRI es capaz de detectar este efecto y es menos sensible a la presencia de esfuerzos espontáneos por parte del paciente al ser calculado en el dominio de frecuencia. Este análisis permite que la modulación en la presión arterial cuantificada, esté relacionada con la respiración y no con otras variables al discriminar la frecuencia respiratoria. De esta manera otros fenómenos que se han puesto

en relación con la baja capacidad de los otros índices dinámicos, como la tos o agitación, no son cuantificados. De igual manera las modulaciones de baja frecuencia que se pueden ver en la presión arterial relacionadas con la actividad autonómica, como por ejemplo las ondas de Mayer<sup>154, 155</sup>, no afectan al cálculo del FRI al presentar frecuencias diferentes de la respiratoria.

La capacidad del FRI para detectar la modulación causada en la presión arterial por la respiración, cuantificarla e incluso discriminar teóricamente si se trata de ventilación controlada o no, se puede entender mejor al observar la figura 13. En esta figura se muestra como el espectro de potencias correspondientes a la actividad cardíaca y la actividad respiratoria puede ser separado, y como éstas son diferentes tanto en valor como en frecuencias. A su vez puede observarse como en ventilación controlada, el espectro de potencia de la respiración presenta una disminución más suave y progresiva hasta su extinción. La ventilación espontánea por su parte presenta una extinción más brusca. Este comportamiento puede estar relacionado con una amplitud menor del componente respiratorio en ventilación espontánea, tanto en su frecuencia fundamental como en sus armónicos. Este aspecto podría ser utilizado tanto para diferenciar el tipo de ventilación como para corregir el valor del componente respiratorio y homogenizar el cálculo del FRI.

La capacidad del FRI para discriminar el efecto de la respiración y su efecto sobre la presión arterial y sobre la precarga se basa también en que es el único índice, hasta el momento, que utiliza tanto la presión venosa central (PVC) como la presión arterial. Para el cálculo del componente respiratorio se usa la PVC ya que ésta refleja mejor los cambios en la presión intratorácica causada por la respiración<sup>85</sup> (figura 12). De esta

manera la detección de este fenómeno es más sencilla y podría facilitar la creación de un algoritmo para cuantificarlo y aislarlo. Uno de los problemas actuales en los índices dinámicos es además el uso de algoritmos que no reflejan la variación en la PA causada por la respiración en el sentido estricto. Esto se debe a que en su cálculo se usan ventanas de tiempo fijas en las que se halla la presión de pulso o volumen sistólico máximo y mínimo sin que estos correspondan necesariamente a la misma respiración. Esto los hace más sensibles a cambios no debidos a la respiración y más dependientes de la relación entre frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria<sup>20, 22</sup>. Además de esto, la cuantificación del componente respiratorio en la curva de presión venosa central podría brindar al FRI una detección más específica del efecto respiratorio sobre la precarga. Sin embargo este aspecto no fue analizado en este estudio.

Finalmente la capacidad de predecir la respuesta al volumen tanto en ventilación controlada como en ventilación espontánea del FRI se puede entender al observar la figura 14. En esta figura se muestra un ejemplo del área del componente respiratorio en ventilación controlada (figura 14 A) y ventilación controlada (figura 14B). Al analizar estas 2 gráficas, se puede ver como en ventilación controlada el componente respiratorio tiene una amplitud mayor y un ancho menor que en espontánea, lo que hace que el área calculada sea similar entre los 2 componentes. La amplitud menor del componente respiratorio en el dominio de la frecuencia en ventilación espontánea puede corresponder con la intensidad menor descrita para el efecto de la respiración en el dominio del tiempo en este tipo de ventilación. Dicho aspecto, como se ha mencionado, limita el uso del PPV y SVV. Un ancho mayor en ventilación, por su parte, puede estar relacionado con una variabilidad mayor de la frecuencia respiratoria en el dominio del tiempo. Al emplearse el área bajo la curva del componente respiratorio para el



cálculo del FRI podría verse un efecto de compensación entre la intensidad y variabilidad respiratoria, lo que mantendría la capacidad del FRI para predecir la respuesta al volumen.

El análisis en el dominio de la frecuencia ya ha sido utilizado para estudiar la hemodinámica con anterioridad<sup>156, 157</sup>. Su uso ha demostrado fiabilidad para describir la variabilidad en la presión arterial y la frecuencia cardiaca como resultado del control autonómico<sup>158</sup>. A su vez, la influencia de la respiración en las fluctuaciones de la presión arterial ha sido descrita usando análisis en el dominio de frecuencia<sup>159-161</sup>. Además, el efecto de la hipovolemia en las fluctuaciones de la presión arterial<sup>162-165</sup>, y la posibilidad de predecir la respuesta al volumen<sup>166</sup> mediante el análisis de Fourier de la presión arterial se ha intentado antes. Sin embargo, ésta es la primera descripción de este tipo de análisis usando la discriminación del componente cardiaco y respiratorio de la manera y con las ventajas descritas antes para construir un índice de aplicación clínica

### **Índices estáticos**

En este estudio también se evaluó el comportamiento de índices estáticos. El uso de estos para predecir la respuesta al volumen es cada vez más desaconsejado en la práctica clínica. El volumen telediastólico global (VTDG) presentó un área bajo la curva ROC buena en CMV. En los estudios publicados esta variable ha demostrado ser de utilidad para guiar la reanimación de pacientes<sup>64-67</sup> pero también ha fallado en cuanto a su capacidad para predecir la respuesta al volumen<sup>69</sup>. En el modelo utilizado en este estudio se realizó una variación controlada de las condiciones de precarga, lo cual podría explicar el buen rendimiento del GEDV. La pérdida de capacidad de predicción al pasar a modos asistidos/espontáneos por parte de variables volumétricas está menos documentada y respaldada en la literatura. En este estudio podría explicarse por la variación en los

volúmenes de llenado ventricular producto del cambio en la condición respiratoria.

La PVC mostró un incremento al pasar de hipovolemia a normovolemia y de ésta a hipervolemia. Además estos cambios se vieron poco influidos por los modos de ventilación mecánica. Sin embargo también la PVC disminuyó su capacidad de predicción en los modos asistido y espontáneo comparado con CMV. Esto puede estar relacionado también con la modificación en las presiones intratorácicas debidas a la respiración. Los cambios en la PVC con la respiración también han sido propuestos para la predicción de la respuesta al volumen<sup>85</sup>. Sin embargo esto no ha podido ser contrastado en series clínicas. En este estudio dichos cambios en la PVC no fueron evaluados.

Tanto la PVC como el VTDG presentaron un comportamiento similar al PPV y SVV en AMV e incluso mejor en SB. Además la capacidad de predicción de los índices estáticos varió poco al pasar de AMV a SB. Esto se puede deber a su naturaleza estática que los relaciona menos con el modo de ventilación. Además puede estar relacionado con su evaluación en un modelo controlado de modificación de la precarga en el que otros factores que se han atribuido a la baja fiabilidad de estos índices no estuvieron presentes.

### **Capacidad del FRI para monitorizar los cambios en el volumen sistólico**

El otro gran hallazgo importante de este trabajo fue la capacidad del FRI para monitorizar los cambios en el volumen sistólico. Este aspecto se ve reflejado por la excelente correlación observada con el FRIref (figura 20). Esta correlación se mantuvo en todos los modos de ventilación

mecánica. Además de esto, el análisis de Bland-Altman mostró una sobrestimación alrededor del 10% y unos límites de concordancia entre -15 y 30% (figura 20, tabla 4). Además en la tabla 2 puede observarse como los cambios en el FRI son de proporción similar a los cambios observados en el volumen sistólico al pasar por las diferentes condiciones de precarga del protocolo. Este comportamiento se observó en todos los modos de ventilación mecánica. Aunque las demás variables de este protocolo se modificaron coherentemente con la modificación de la precarga, su comportamiento no mostró la misma proporcionalidad que el FRI con el volumen sistólico. Estos datos apoyan la capacidad del FRI no solo para predecir la respuesta al volumen, sino también para evaluar la respuesta a ésta después de la expansión. Este aspecto es de gran relevancia clínica ya que evitaría la necesidad de la medición de una variable control para monitorizar el cambio producido. Esta variable de control generalmente es el gasto cardíaco, aunque se ha propuesto también el uso de variables que indirectamente reflejan sus cambios, como el EtCO<sub>2</sub><sup>167</sup>. El beneficio de esto podría observarse en la disminución de usos de dispositivos añadidos que representan un posible aumento de la morbilidad si se opta por medidas invasivas. Además el requerimiento de menos dispositivos también se vería reflejado en una disminución de costos. Hasta el momento los índices dinámicos utilizados sólo pueden establecer si un paciente es respondedor o no, pero han fallado en su fiabilidad para monitorizar cambios en el volumen sistólico o gasto cardíaco. Por ejemplo, Monnet mostró la pobre capacidad del PPV para monitorizar el aumento en el volumen sistólico durante la maniobra de elevación pasiva de las piernas<sup>168</sup>.

La alta correlación entre el FRI y el FRIref podría explicarse por la alta proporcionalidad observada entre la magnitud del efecto respiratorio en la presión arterial y la dependencia de precarga. Es decir, cuanto menor sea

el FRI más dependiente de precarga será el paciente y mayor el posible incremento en el volumen sistólico como consecuencia de la administración de volumen, y viceversa. La capacidad del FRI para detectar esta relación se debe posiblemente a las mismas razones que respaldan su mejor capacidad para predecir la respuesta al volumen descritas anteriormente. Estas razones podrían hacer al FRI más sensible para detectar el efecto respiratorio en la presión arterial y de esta manera evaluar como se modifica ésta en diferentes situaciones.

Esta alta sensibilidad para detectar los cambios en el volumen sistólico y predecir el cambio esperado podría representar un beneficio clínico añadido. Dado que actualmente existe una gran cantidad de estudios en contra del uso excesivo de fluidos, el conocer con una precisión mayor el punto en que determinado paciente se encuentra en la curva de Frank-Starling sin más elementos que una monitorización convencional e independiente del modo ventilatorio podría brindar al clínico más elementos de juicio al momento de decidir administrar fluidos o no.

Recientemente se ha propuesto la importancia de valorar la respuesta no sólo en el volumen sistólico, sino también en la presión arterial como consecuencia de la administración de volumen<sup>169</sup>. Este aspecto es de importancia clínica ya que la administración de fluidos en fases iniciales es evaluada, la mayoría de las veces, mediante la respuesta en la presión arterial. Sin embargo, un estado de disminución en el tono arterial podría, en teoría, provocar una respuesta positiva en el volumen sistólico sin aumento de la presión arterial. Para evaluar esto se ha propuesto cuantificar la relación VPP/VVS y predecir de manera dinámica la respuesta esperada en la presión arterial. Aunque el FRI no evalúa esta relación directamente, el conocer la magnitud del cambio en el volumen sistólico mediante el FRI,

podría relacionarse con el cambio observado en la presión y de esta manera evaluar el estado del tono arterial.

### **Limitaciones**

El presente estudio fue diseñado con un fin específico: evaluar la capacidad de predicción de la respuesta al volumen del FRI en diferentes modos de ventilación mecánica. Para esto el modelo escogido fue de hipovolemia/hipervolemia controlada. En la tabla 2 puede observarse como todas las variables hemodinámicas evaluadas presentaron diferencias significativas y coherentes al comparar la condición de hipovolemia con hipervolemia en cada modo de ventilación mecánica. Este aspecto defiende la estabilidad de nuestro modelo. Sin embargo, las condiciones clínicas de un paciente que requiere expansión distan de esta situación experimental en la mayoría de los casos. En la práctica clínica los pacientes en los que se desearía poder predecir la respuesta al volumen constituyen un grupo muy heterogéneo. Dentro de este grupo podemos encontrar pacientes con diferentes grados de modificación del tono vascular, alteración de la función cardíaca, presencia de hipertensión abdominal, alteraciones de la mecánica respiratoria, uso de vasoactivos y/o inotrópicos, entre otras. La validez del FRI en estas situaciones no puede ser corroborada con este estudio y ésta debería ser evaluada en cada subgrupo.

Al ser este un estudio experimental en modelo animal no pudo evaluarse al FRI en ausencia completa de ventilación mecánica, situación que tiene importancia clínica por haber pacientes en esta situación que requieren expansión. La retirada completa de la PEEP no habría representado tampoco este grupo de pacientes ya que los animales tendrían que seguir estando con un grado de sedoanalgesia que permitiera las mediciones del protocolo. La retirada de PEEP en presencia de intubación

y sedación puede condicionar además el desarrollo de atelectasias, lo cual habría modificado la función respiratoria. Sin embargo el FRI presentó una alta capacidad de predicción en modo SB, en ausencia de apoyo inspiratorio y con PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O, y ésta fue muy superior a la de los índices dinámicos. Estos aspectos hacen muy plausible una potencial aplicación en pacientes no intubados.

Por otro lado existen otras causas que explican la disminución de la fiabilidad de la VVS y la PPV para predecir la respuesta al volumen, diferentes de la presencia de ventilación espontánea. Estas incluyen arritmias cardíacas<sup>15</sup>, volúmenes corrientes bajos<sup>20, 79, 170</sup>, baja relación entre frecuencia cardíaca y respiratoria<sup>22</sup>, presencia de hipertensión abdominal, fracaso del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar<sup>171</sup>, entre otras. Las características de este protocolo no permiten evaluar ni predecir la capacidad del FRI en estas situaciones, por lo que estos aspectos deberán ser evaluados en estudios posteriores.

En los últimos años se ha evaluado además la capacidad de la noradrenalina para aumentar la precarga del paciente y de esta manera aumentar el gasto cardíaco<sup>172</sup>. Si bien el cambio principal en el gasto cardíaco observado es producido teóricamente por la modificación de la precarga, hay también un cambio debido a la modificación del tono vascular. Por esto la capacidad del FRI para predecir la respuesta en el volumen sistólico producto del uso de noradrenalina debería ser evaluado en condiciones específicas.

Finalmente otra de las limitaciones de este estudio está relacionada con el uso de una variable de referencia no validada en estudios anteriores. Actualmente no existe una variable establecida como referencia para

validar un índice de predicción de la respuesta al volumen. Tampoco para determinar si este nuevo índice permite detectar los cambios producidos en el volumen sistólico. Además por las características particulares de este nuevo índice, los rangos en los que se mueven las variables disponibles serían insuficientes incluso en ventilación mecánica controlada. Por esto se decidió usar el cambio real en el volumen sistólico. Para poder hacer las comparaciones generalizables entre los diferentes cerdos éste se normalizó para el mismo punto máximo en todos ellos. Esto podría tener poca representación clínica, ya que en un paciente no hay manera de determinar cual es el máximo volumen sistólico que se puede alcanzar con la expansión. Sin embargo, la alta proporcionalidad observada entre este nuevo índice y el FRIref sustenta su capacidad para discriminar tanto el efecto de la respiración en la precarga como su linealidad con los cambios en el volumen sistólico. Este aspecto es todavía más relevante teniendo en cuenta que el factor de corrección que se utilizó para el cálculo del FRI fue siempre el mismo.

A pesar de las limitaciones descritas, los resultados de este estudio demuestran un alto potencial clínico del FRI: su capacidad para predecir la respuesta al volumen en presencia de esfuerzos respiratorios espontáneos y en ventilación controlada.

## 7. Conclusiones

En las condiciones de este estudio experimental se puede concluir lo siguiente:

- Es posible utilizar la modulación en la presión arterial causada por la respiración para predecir la respuesta al volumen aún en presencia de esfuerzos respiratorios espontáneos.
- El FRI predice de manera fiable la respuesta al volumen independientemente del modo de ventilación mecánica usado.
- El FRI presenta una alta correlación con los cambios reales en el volumen sistólico.
- El FRI presenta una mejor capacidad de predicción de la respuesta al volumen que los índices estáticos y dinámicos descritos hasta ahora en presencia de esfuerzos respiratorios espontáneos.
- El FRI es una prometedora herramienta de monitorización que ofrece información clínica relevante para el manejo hemodinámico de los pacientes.
- De contrastar estos resultados experimentales en estudios clínicos, el FRI podría constituirse como la mejor herramienta disponible para la monitorización de reanimación.



## 8. Bibliografía

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):575-90.
2. 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. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637.
3. Patterson SW, Piper H, Starling EH. The regulation of the heart beat. *J Physiol.* 1914 Oct 23;48(6):465-513.
4. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 1914 Sep 8;48(5):357-79.
5. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest.* 1999 May;115(5):1371-7.
6. Bunchman TE. Fluid overload in multiple organ dysfunction syndrome: a prediction of survival. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1805-6.
7. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery.* 1981 Jul;90(1):61-76.
8. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J.* 1988 Jul;116(1 Pt 1):103-12.
9. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR. Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest.* 1990 Dec;98(6):1450-4.

10. Diebel L, Wilson RF, Heins J, Larky H, Warsow K, Wilson S. End-diastolic volume versus pulmonary artery wedge pressure in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma*. 1994 Dec;37(6):950-5.
11. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg*. 2000 Feb;90(2):351-5.
12. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. 2001 Mar;119(3):867-73.
13. Wagner JG, Leatherman JW. Right ventricular end-diastolic volume as a predictor of the hemodynamic response to a fluid challenge. *Chest*. 1998 Apr;113(4):1048-54.
14. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002 Jun;121(6):2000-8.
15. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282-9.
16. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care*. 2005;9(6):566-72.
17. Magder S. Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 15;169(2):151-5.
18. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul;162(1):134-8.
19. Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2002 Apr;28(4):392-8.

20. Kim HK, Pinsky MR. Effect of tidal volume, sampling duration, and cardiac contractility on pulse pressure and stroke volume variation during positive-pressure ventilation. *Crit Care Med*. 2008 Oct;36(10):2858-62.
21. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2642-7.
22. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1092-7.
23. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1133-8.
24. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1402-7.
25. Joeken S.: "Apparatus and Method for Determining a Physiologic Parameter of a Patient Applying Fourier Transformation" EP 1884189 A1(06.02.2008)
26. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
27. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*. 2005 Apr;100(4):1093-106.
28. Arkilic CF, Taguchi A, Sharma N, Ratnaraj J, Sessler DI, Read TE, et al. Supplemental perioperative fluid administration increases tissue oxygen pressure. *Surgery*. 2003 Jan;133(1):49-55.

29. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg.* 1995 Apr;130(4):423-9.
30. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology.* 2002 Oct;97(4):820-6.
31. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012 Jul 5;2 Suppl 1:S1.
32. Teixeira C, Garzotto F, Piccinni P, Brienza N, Iannuzzi M, Gramaticopolo S, et al. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care.* 2013 Jan 24;17(1):R14.
33. Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2003 May;96(5):1504-9, table of contents.
34. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg.* 2003 Jun;138(6):637-42; discussion 42-3.
35. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Holcomb JB, Ware DN, et al. Secondary abdominal compartment syndrome is an elusive early complication of traumatic shock resuscitation. *Am J Surg.* 2002 Dec;184(6):538-43; discussion 43-4.
36. Maxwell RA, Fabian TC, Croce MA, Davis KA. Secondary abdominal compartment syndrome: an underappreciated manifestation of severe hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999 Dec;47(6):995-9.

37. Kinsella SM, Pirlet M, Mills MS, Tuckey JP, Thomas TA. Randomized study of intravenous fluid preload before epidural analgesia during labour. *Br J Anaesth*. 2000 Aug;85(2):311-3.
38. Nishimura N, Kajimoto Y, Kabe T, Sakamoto A. The effects of volume loading during epidural analgesia. *Resuscitation*. 1985 Jun;13(1):31-40.
39. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003 Nov;238(5):641-8.
40. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. 2006 Dec;97(6):755-7.
41. Katz AM. Ernest Henry Starling, his predecessors, and the "Law of the Heart". *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2986-92.
42. Zimmer HG. Who discovered the Frank-Starling mechanism? *News Physiol Sci*. 2002 Oct;17:181-4.
43. Knowlton FP, Starling EH. The influence of variations in temperature and blood-pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol*. 1912 May 6;44(3):206-19.
44. Markwalder J, Starling EH. On the constancy of the systolic output under varying conditions. *J Physiol*. 1914 Jul 14;48(4):348-56.
45. Starling EH, Visscher MB. The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol*. 1927 Jan 12;62(3):243-61.
46. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *J Physiol*. 1966 May;184(1):170-92.
47. Shiels HA, White E. The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. *J Exp Biol*. 2008 Jul;211(Pt 13):2005-13.

48. Sonnenblick EH, Ross J, Jr., Covell JW, Spotnitz HM, Spiro D. The ultrastructure of the heart in systole and diastole. Changes in sarcomere length. *Circ Res*. 1967 Oct;21(4):423-31.
49. Ross J, Jr., Sonnenblick EH, Covell JW, Kaiser G, Spiro D. The architecture of the heart in systole and diastole. Technique of rapid fixation and analysis of left ventricular geometry. *Circ Res*. 1967 Oct;21(4):409-21.
50. Guyton AC. Regulation of cardiac output. *N Engl J Med*. 1967 Oct 12;277(15):805-12.
51. Evans CL. The gaseous metabolism of the heart and lungs. *J Physiol*. 1912 Oct 22;45(4):213-34.
52. Evans CL, Hill AV. The relation of length to tension development and heat production on contraction in muscle. *J Physiol*. 1914 Dec 22;49(1-2):10-6.
53. Norton JM. Toward consistent definitions for preload and afterload. *Adv Physiol Educ*. 2001 Dec;25(1-4):53-61.
54. Sarnoff SJ, Berglund E. Ventricular function. I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*. 1954 May;9(5):706-18.
55. Teboul JL, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*. 2008 Jun;14(3):334-9.
56. Teboul JL, Pinsky MR, Mercat A, Anguel N, Bernardin G, Achard JM, et al. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Crit Care Med*. 2000 Nov;28(11):3631-6.
57. Diebel LN, Wilson RF, Tagett MG, Kline RA. End-diastolic volume. A better indicator of preload in the critically ill. *Arch Surg*. 1992 Jul;127(7):817-21; discussion 21-2.

58. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1313-21.
59. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691-9.
60. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):64-8.
61. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care*. 2006;10(4):R102.
62. Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2757-62.
63. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1125-32.
64. Renner J, Meybohm P, Gruenewald M, Steinfath M, Scholz J, Boening A, et al. Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model. *Anesth Analg*. 2007 Nov;105(5):1243-9, table of contents.
65. Renner J, Gruenewald M, Brand P, Steinfath M, Scholz J, Lutter G, et al. Global end-diastolic volume as a variable of fluid responsiveness during acute changing loading conditions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007 Oct;21(5):650-4.

66. Berkenstadt H, Friedman Z, Preisman S, Keidan I, Livingstone D, Perel A. Pulse pressure and stroke volume variations during severe haemorrhage in ventilated dogs. *Br J Anaesth*. 2005 Jun;94(6):721-6.
67. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1900-8.
68. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Oct;15(5):584-8.
69. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*. 2005 Dec;95(6):746-55.
70. Pizov R, Ya'ari Y, Perel A. Systolic pressure variation is greater during hemorrhage than during sodium nitroprusside-induced hypotension in ventilated dogs. *Anesth Analg*. 1988 Feb;67(2):170-4.
71. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987 Oct;67(4):498-502.
72. Rooke GA, Schwid HA, Shapira Y. The effect of graded hemorrhage and intravascular volume replacement on systolic pressure variation in humans during mechanical and spontaneous ventilation. *Anesth Analg*. 1995 May;80(5):925-32.
73. Szold A, Pizov R, Segal E, Perel A. The effect of tidal volume and intravascular volume state on systolic pressure variation in ventilated dogs. *Intensive Care Med*. 1989;15(6):368-71.



74. Suehiro K, Okutani R. Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing One-Lung Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Jul 16.
75. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14(3):R118.
76. Biais M, Bernard O, Ha JC, Degryse C, Sztark F. Abilities of pulse pressure variations and stroke volume variations to predict fluid responsiveness in prone position during scoliosis surgery. *Br J Anaesth*. 2010 Apr;104(4):407-13.
77. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, et al. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jun;27(6):555-61.
78. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1117-24.
79. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005 Apr;31(4):517-23.
80. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, Zoric L, de La Coussaye JE, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2009 Oct 22.
81. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume

status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Sep;30(9):1734-9.

82. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Sep;30(9):1740-6.

83. Pinsky MR. Using ventilation-induced aortic pressure and flow variation to diagnose preload responsiveness. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1008-10.

84. Perel A, Minkovich L, Preisman S, Abiad M, Segal E, Coriat P. Assessing fluid-responsiveness by a standardized ventilatory maneuver: the respiratory systolic variation test. *Anesth Analg.* 2005 Apr;100(4):942-5.

85. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory Variations in Right Atrial Pressure Predict the Response to Fluid Challenge *Journal of Critical Care.* 1992;7(2):76-85.

86. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):659-63.

87. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1245-52.

88. Paelinck BP, van Eck JW, De Hert SG, Gillebert TC. Effects of postural changes on cardiac function in healthy subjects. *Eur J Echocardiogr.* 2003 Sep;4(3):196-201.

89. De Backer D, Pinsky MR. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1111-3.

90. Lafanechere A, Pene F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg

raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(5):R132.

91. Brecher GA, Hubay CA. Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration. *Circ Res*. 1955 Mar;3(2):210-4.

92. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med*. 1981 Feb 12;304(7):387-92.

93. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Echocardiographic evaluation of ventricles during continuous positive airway pressure breathing. *J Appl Physiol*. 1984 Mar;56(3):619-27.

94. Luce JM. The cardiovascular effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. *Jama*. 1984 Aug 10;252(6):807-11.

95. Howell JB, Permutt S, Proctor DF, Riley RL. Effect of inflation of the lung on different parts of pulmonary vascular bed. *J Appl Physiol*. 1961 Jan;16:71-6.

96. Dawson CA, Grimm DJ, Linehan JH. Lung inflation and longitudinal distribution of pulmonary vascular resistance during hypoxia. *J Appl Physiol*. 1979 Sep;47(3):532-6.

97. Lodato RF, Michael JR, Murray PA. Multipoint pulmonary vascular pressure-cardiac output plots in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1985 Aug;249(2 Pt 2):H351-7.

98. Lopez-Muniz R, Stephens NL, Bromberger-Barnea B, Permutt S, Riley RL. Critical closure of pulmonary vessels analyzed in terms of Starling resistor model. *J Appl Physiol*. 1968 May;24(5):625-35.

99. Hakim TS, Michel RP, Minami H, Chang HK. Site of pulmonary hypoxic vasoconstriction studied with arterial and venous occlusion. *J Appl Physiol*. 1983 May;54(5):1298-302.

100. Grant BJ, Fitzpatrick JM, Lieber BB. Time-varying pulmonary arterial compliance. *J Appl Physiol*. 1991 Feb;70(2):575-83.

101. Thorvaldson J, Ilebekk A, Kiil F. Determinants of pulmonary blood volume. Effects of acute changes in airway pressure. *Acta Physiol Scand*. 1985 Nov;125(3):471-9.
102. Butler J. The heart is in good hands. *Circulation*. 1983 Jun;67(6):1163-8.
103. Novak R, Matuschak GM, Pinsky MR. Effect of positive-pressure ventilatory frequency on regional pleural pressure. *J Appl Physiol*. 1988 Sep;65(3):1314-23.
104. Tsitlik JE, Halperin HR, Guerci AD, Dvorine LS, Popel AS, Siu CO, et al. Augmentation of pressure in a vessel indenting the surface of the lung. *Ann Biomed Eng*. 1987;15(3-4):259-84.
105. Cassidy SS, Wead WB, Seibert GB, Ramanathan M. Changes in left ventricular geometry during spontaneous breathing. *J Appl Physiol*. 1987 Aug;63(2):803-11.
106. Hoffman EA, Ritman EL. Heart-lung interaction: effect on regional lung air content and total heart volume. *Ann Biomed Eng*. 1987;15(3-4):241-57.
107. Olson LE, Hoffman EA. Heart-lung interactions determined by electron beam X-ray CT in laterally recumbent rabbits. *J Appl Physiol*. 1995 Feb;78(2):417-27.
108. O'Quin RJ, Marini JJ, Culver BH, Butler J. Transmission of airway pressure to pleural space during lung edema and chest wall restriction. *J Appl Physiol*. 1985 Oct;59(4):1171-7.
109. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol*. 1957 Jun;189(3):609-15.
110. Goldberg HS, Rabson J. Control of cardiac output by systemic vessels. Circulatory adjustments to acute and chronic respiratory failure

and the effect of therapeutic interventions. *Am J Cardiol.* 1981 Mar;47(3):696-702.

111. Pinsky MR. Instantaneous venous return curves in an intact canine preparation. *J Appl Physiol.* 1984 Mar;56(3):765-71.

112. Pinsky MR. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol.* 1984 May;56(5):1237-45.

113. Chevalier PA, Weber KC, Engle JC, Gerasch DA, Fox IJ. Direct measurements of right and left heart outputs in a Valsalva-like maneuver in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1972 Apr;139(4):1429-37.

114. Guntheroth WG, Gould R, Butler J, Kinnen E. Pulsatile flow in pulmonary artery, capillary, and vein in the dog. *Cardiovasc Res.* 1974 May;8(3):330-7.

115. Guntheroth WG, Morgan BC, Mullins GL. Effect of respiration on venous return and stroke volume in cardiac tamponade. Mechanism of pulsus paradoxus. *Circ Res.* 1967 Apr;20(4):381-90.

116. Holt JP. THE EFFECT OF POSITIVE AND NEGATIVE INTRATHORACIC PRESSURE ON CARDIAC OUTPUT AND VENOUS PRESSURE IN THE DOG. *Am J Physiol.* 1944 November 1, 1944;142(4):594-603.

117. Morgan BC, Abel FL, Mullins GL, Guntheroth WG. Flow patterns in cavae, pulmonary artery, pulmonary vein, and aorta in intact dogs. *Am J Physiol.* 1966 Apr;210(4):903-9.

118. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology.* 1966 Sep-Oct;27(5):584-90.

119. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol.* 1980 Jul;49(1):124-31.

120. Wise RA, Robotham JL, Summer WR. Effects of spontaneous ventilation on the circulation. *Lung.* 1981;159(4):175-86.

121. Braunwald E, Binion JT, Morgan WL, Jr., Sarnoff SJ. Alterations in central blood volume and cardiac output induced by positive pressure breathing and counteracted by metaraminol (aramine). *Circ Res.* 1957 Nov;5(6):670-5.
122. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Effects of normal and loaded spontaneous inspiration on cardiovascular function. *J Appl Physiol.* 1979 Sep;47(3):582-90.
123. Piene H, Sund T. Does normal pulmonary impedance constitute the optimum load for the right ventricle? *Am J Physiol.* 1982 Feb;242(2):H154-60.
124. Maughan WL, Shoukas AA, Sagawa K, Weisfeldt ML. Instantaneous pressure-volume relationship of the canine right ventricle. *Circ Res.* 1979 Mar;44(3):309-15.
125. Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1979 Aug 30;301(9):453-9.
126. Taylor RR, Covell JW, Sonnenblick EH, Ross J, Jr. Dependence of ventricular distensibility on filling of the opposite ventricle. *Am J Physiol.* 1967 Sep;213(3):711-8.
127. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation.* 1980 Mar;61(3):626-33.
128. Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility, and function. *Am J Physiol.* 1980 Apr;238(4):H494-503.
129. Olsen CO, Tyson GS, Maier GW, Spratt JA, Davis JW, Rankin JS. Dynamic ventricular interaction in the conscious dog. *Circ Res.* 1983 Jan;52(1):85-104.
130. Nichols W, O'Rourke, M. McDONALD'S BLOOD FLOW IN ARTERIES. 5th ed. London: Hodder Arnold; 2005.

131. Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*. 1998 Feb;274(2 Pt 2):H500-5.
132. Gunn SR, Pinsky MR. Implications of arterial pressure variation in patients in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2001 Jun;7(3):212-7.
133. Robotham JL, Cherry D, Mitzner W, Rabson JL, Lixfeld W, Bromberger-Barnea B. A re-evaluation of the hemodynamic consequences of intermittent positive pressure ventilation. *Crit Care Med*. 1983 Oct;11(10):783-93.
134. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*. 1983 Aug;68(2):266-74.
135. Beaussier M, Coriat P, Perel A, Leuret F, Kalfon P, Chemla D, et al. Determinants of systolic pressure variation in patients ventilated after vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1995 Oct;9(5):547-51.
136. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005 Aug;103(2):419-28; quiz 49-5.
137. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1834-7.
138. Santamore WP, Amore JN. Buffering of respiratory variations in venous return by right ventricle: a theoretical analysis. *Am J Physiol*. 1994 Dec;267(6 Pt 2):H2163-70.
139. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of Blood Flow in Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures. *J Appl Physiol*. 1964 Jul;19:713-24.

140. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol*. 1985 Apr;58(4):1189-98.
141. Morelot-Panzini C, Lefort Y, Derenne JP, Similowski T. Simplified method to measure respiratory-related changes in arterial pulse pressure in patients receiving mechanical ventilation. *Chest*. 2003 Aug;124(2):665-70.
142. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, et al. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Mar;159(3):935-9.
143. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002 Aug 1;542(Pt 3):669-83.
144. Fegler G. Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1954;39(3):153-64.
145. Weisel RD, Berger RL, Hechtman HB. Current concepts measurement of cardiac output by thermodilution. *N Engl J Med*. 1975 Mar 27;292(13):682-4.
146. Meier P, Zierler KL. On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954 Jun;6(12):731-44.
147. Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, Nystrom SO, Tyden H, Hedenstierna G. Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patients. *Anesthesiology*. 1993 Nov;79(5):976-84.
148. Newman EV, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor WR, Mc KW. The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*. 1951 Nov;4(5):735-46.



149. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
150. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012 Oct 17;16(5):R197.
151. Jardin F. Cyclic changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2004 Jun;30(6):1047-50.
152. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states. *Crit Care*. 2005;9(6):601-6.
153. Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, Smith IE. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD: weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. *Chest*. 2006 Jan;129(1):133-9.
154. Killip T, 3rd. Oscillation of blood flow and vascular resistance during Mayer waves. *Circ Res*. 1962 Dec;11:987-93.
155. Julien C. The enigma of Mayer waves: Facts and models. *Cardiovasc Res*. 2006 Apr 1;70(1):12-21.
156. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Oct;249(4 Pt 2):H867-75.
157. Brychta RJ, Shiavi R, Robertson D, Biaggioni I, Diedrich A. A simplified two-component model of blood pressure fluctuation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Feb;292(2):H1193-203.
158. Cho SK, Hwang GS, Kim YK, Huh IY, Hahm KD, Han SM. Low-dose atropine amplifies cardiac vagal modulation and increases dynamic

baroreflex function in humans. *Auton Neurosci*. 2005 Mar 31;118(1-2):108-15.

159. Pagani M, Lucini D, Rimoldi O, Furlan R, Piazza S, Porta A, et al. Low and high frequency components of blood pressure variability. *Ann N Y Acad Sci*. 1996 Aug 15;783:10-23.

160. Toska K, Eriksen M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol*. 1993 Dec;472:501-12.

161. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, La Rovere MT. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Mar;278(3):H932-41.

162. Shyr MH, Yang CH, Tan PP, Chan SH. Power spectral analysis of arterial and central venous pressure signals during graded hemorrhage in anesthetized rats. *Shock*. 1999 Mar;11(3):187-92.

163. Lai HY, Yang CC, Huang FY, Lee Y, Kuo YL, Kuo TB. Respiratory-related arterial pressure variability as an indicator of graded blood loss: involvement of the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Oct;105(4):491-7.

164. Egi A, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Systolic arterial pressure variability reflects circulating blood volume alterations in hemorrhagic shock in rabbits. *Shock*. 2007 Dec;28(6):733-40.

165. Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, Kobayashi M, Kimura T, Shimada Y. Heart rate variability and arterial blood pressure variability show different characteristic changes during hemorrhage in isoflurane-anesthetized, mechanically ventilated dogs. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):16-21, table of contents.

166. Shin WJ, Choi JM, Kong YG, Song JG, Kim YK, Hwang GS. Spectral analysis of respiratory-related hemodynamic variables in simulated hypovolemia: a study in healthy volunteers with spontaneous

breathing using a paced breathing activity. *Korean J Anesthesiol.* 2010 Jun;58(6):542-9.

167. Monge García MI GCA, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Pérez Madueño V, Díaz Monrové JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during a passive leg-raising maneuver. *Annals of Intensive Care.* 2012;26(2):9.

168. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005 Sep;31(9):1195-201.

169. Monge García MI GCA, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Pérez Madueño V, Díaz Monrové JC. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Critical Care.* 2011;15(1):R15.

170. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, et al. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2003 Mar;29(3):476-80.

171. Daudel F, Tuller D, Krahenbuhl S, Jakob SM, Takala J. Pulse pressure variation and volume responsiveness during acutely increased pulmonary artery pressure: an experimental study. *Crit Care.* 2010;14(3):R122.

172. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14(4):R142.

## **Anexo 1**

### **Publicaciones**

Parte de la información proveniente de este estudio ha sido publicada en:

- Joeken S, Santos A, Suarez-Sipmann F. Predicting volume response during spontaneous assisted and controlled ventilation. Intensive Care Med. Sep 2010; 36: A0619
  
- Joeken S, Santos A, Suarez-Sipmann F. Fluid Responsiveness Index (FRI): predicción dinámica de la respuesta al volumen independiente del modo de ventilación. Med Intensiva. June 2011; 35 (suppl). A008

Además ha sido presentado como póster en:

- 23th ESICM LIVES annual congress. Barcelona-España. Octubre 2010
  
- XLVI congreso anual de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (Semicyuc). Bilbao-España, Junio 2011.  
En dicho congreso obtuvo el accésit a la mejor comunicación experimental.

El manuscrito "Fluid Responsiveness Index: a novel dynamic method to predict volume response irrespective of the mode of ventilation" está basado en este trabajo y se encuentra en proceso de de revisión para publicación.