

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Evaluación del gasto cardiaco mediante la utilización del flujo Doppler aórtico en el paciente en

Shock.

Autor

Christian Villavicencio Luján

Tesis doctoral UAB año 2023

Directores

Alejandro Rodriguez Oviedo

Emili Diaz Santos

Tutor

Francisco Álvarez Lerma

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona 2023

A mis hijos, que me enseñaron a dormir poco y soñar mucho.

A mi esposa, mi amiga y compañera, gracias por estar a mi lado desde el comienzo de la aventura.

A mi familia, por su apoyo incondicional, en ellos reside mi fortaleza y ganas de superación.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda y el soporte de muchas personas.

Gracias a los doctores Alejandro Rodriguez, Emily Diaz y Francisco Alvarez Lerma, por su apoyo y compromiso en la elaboración de esta tesis doctoral.

Gracias a la doctora María Bodí por confiar en mí y haberme dado el apoyo desde el comienzo y durante todos estos años.

A los pacientes y sus familias, todo es por y para ellos, mi agradecimiento especial por sus enseñanzas y por haberme permitido ser mejor persona.

A todos mis compañeros de la unidad de cuidados intensivos del hospital Joan XXIII de Tarragona, mi familia por elección, por haberme acogido, ayudado, soportado y enseñado tanto en este camino tan largo. Sin su ayuda nada hubiera sido posible.

A mis residentes por ser el motor que me motiva a seguir adelante día a día y mis más grandes maestros en la medicina.

A mis compañeros del equipo de hemodinámica, los que están y los que tomaron otros rumbos para seguir transmitiendo su conocimiento y ejemplo. Gracias por el apoyo y confianza en mí. Porque este trabajo también les pertenece.

A mis maestros del Hospital Arzobispo Loayza en Lima-Perú, por haberme enseñado el amor por mi profesión y el respeto por la vida humana, por sus tantas enseñanzas que me han servido en innumerables ocasiones y las cuales he intentado transmitir durante mi practica diaria.

Gracias en especial a mi familia, a mis padres que supieron transmitirme el valor del esfuerzo y la responsabilidad, así como el amor por la vida y por la medicina. Gracias a mis hermanos compañeros de toda una vida. Sin los principios básicos que me entregaron ningún logro hubiera sido alcanzado.

Gracias Ernst, por tu ejemplo de vida, por mostrarme que se debe mantener el rumbo de la nave a pesar de las tempestades y sin dejar de luchar jamás, incluso hasta el final..... Te vamos a extrañar siempre.

ABREVIATURAS

GC: Gasto cardiaco

CAP: Catéter de arteria pulmonar

UCIs: Unidades de cuidados intensivos

EPC: Ecocardiografía del paciente crítico

VI: Ventrículo izquierdo

VD: Ventrículo derecho:

GC-DP: Gasto cardiaco mediante ecocardiografía con Doppler pulsado

IVT: Integral de la velocidad tiempo

dTSVI: Diámetro de Tracto de salida del ventrículo izquierdo

FC: Frecuencia cardiaca

DM: Distancia minuto

ASC: Área de superficie corporal

VS: Volumen sistólico

I: Intensidad de corriente

V: Diferencial del potencial

R: Resistencia

F: Flujo

DP: Diferencia de presiones:

r: Radio

V: Viscosidad

L: Longitud

RV: Retorno venoso

PIs: Presión de llenado sistémico

PAD: Presión de la aurícula derecha

RRV: Resistencia al retorno venoso

C: Compliance

DV: Diferencia de volúmenes

SNA: Sistema nervioso autónomo

TAM: Tensión arterial media

PVC: presión venosa central

SvO₂: la saturación venosa mixta de oxígeno

TTP: Termodilución transpulmonar

VPP: Variación de la presión del pulso

VVS: Variación del volumen sistólico

ELWI: Agua extra vascular pulmonar

IP: índice de permeabilidad

VTDG: Volumen telediastólico global

FEG: Fracción de eyección global

Qs: Flujo sistólico

Qd: Flujo diastólico

Pmd: Presión media de distensión telesistólica

As: Área sistólica

Ad: Área diastólica

RVS: Resistencia vascular sistémica

v: Velocidad relativa entre emisor y receptor

c: Velocidad del sonido en medio

cos: Ángulo de incidencia entre emisor y receptor

AST: Área de sección transversal

TAD: Tensión arterial diastólica:

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score

SOFA: Sequential Organ-Failure score

PCP: Presión de enclavamiento pulmonar

PAP: Presión de arterial pulmonar

IC: índice cardiaco

PEEP: Presión positiva al final de la espiración

ScO₂: saturación mixta de oxígeno

DE: Desviaciones estándar

PE: Porcentaje de error

CV: Coeficiente de variación

CE: Coeficiente de error

CIC: Correlación intraclase

PA: Presión arterial sistólica

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

IQR: intervalo intercuartílico

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución del volumen de sangre a través del sistema vascular.....	21
Tabla 2. Principales ventajas y desventajas de los diversos métodos de medición del gasto cardíaco.....	54
Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la población de estudio.....	71
Tabla 4. Factores asociados con la incapacidad de adquirir vistas ecocardiográficas.....	72
Tabla 5. Concordancia entre el GC-PWD y el GC- CAP.....	75
Tabla 6. Variabilidad intra- e inter-observador.....	76
Tabla 7. Características basales de la población general.....	77
Tabla 8. Parámetros hemodinámicos.....	80
Tabla 9. Parámetros hemodinámicos de acuerdo a la FEVI.....	81

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Efecto del ejercicio sobre el gasto cardíaco.....	22
Ilustración 2. Índice cardíaco según la edad en el ser humano.....	23
Ilustración 3. Descripción de los tres determinantes del retorno venoso y su relación con el efecto de la fluidoterapia.....	27
Ilustración 4. Importancia de la compliance en el sistema vascular.....	28
Ilustración 5. Análisis de la curva de función cardíaca.....	29
Ilustración 6. Curva de retorno venoso normal.....	31
Ilustración 7. Curvas de retorno venoso según la presión de llenado sistémico.....	32
Ilustración 8. Combinaciones de los principales patrones de curvas de retorno venoso.....	33
Ilustración 9. Curvas de presión ventricular derecho e izquierdo normal aproximadas para el corazón humano en reposo.....	34
Ilustración 10. Curva de función cardíaca normal.....	35

Ilustración 11. Efectos de la estimulación simpática o parasimpática sobre la curva de Gasto cardiaco.....	36
Ilustración 12. Análisis del gasto cardiaco y de la presión en la aurícula derecha en condiciones normales.....	37
Ilustración 13. Efectos de la presión extra cardiaca y la eficacia del corazón como bomba sobre las curvas de gasto cardiaco.....	39
Ilustración 14. Representación esquemática de los determinantes del gasto cardiaco y los factores que influyen en cada uno de ellos.....	39
Ilustración 15. Aplicación práctica de las curvas de función del Gasto cardiaco y Retorno venoso según Guyton.....	42
Ilustración 16. Gasto cardíaco pulsátil medido por un flujómetro electromagnético o ultrasónico.....	43
Ilustración 17. Principio de Fick.....	44
Ilustración 18. Método de dilución de indicadores.....	45
Ilustración 19. Modelo del análisis de la presión del pulso para el cálculo del volumen sistólico usando la onda de presión arterial.....	48
Ilustración 20. Análisis de la potencia del pulso.....	49
Ilustración 21. Cálculo del gasto cardiaco mediante ecocardiografía.....	53
Ilustración 22. Medición del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo.....	62
Ilustración 23. Medición del Integral volumen tiempo desde la vista apical de 5 cámaras.....	62
Ilustración 24. Cálculo del Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de la vista paraesternal eje largo.....	68
Ilustración 25. Cálculo de la integral de la velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de una vista paraesternal eje largo.....	68
Ilustración 26. Correlación entre el GC-CAP y GC-PWD.....	73
Ilustración 27. Bland Altman. Diferencia en GC-CAP y GC-PWD en todos los pacientes.....	74
Ilustración 28. Bland Altman. Diferencia en el GC-CAP y GC-PWD en pacientes con GC <6.5 L/min.....	74

Ilustración 29. Diagrama de flujo de las mediciones del Gasto cardiaco.....	79
Ilustración 30. Correlación entre el GC-PWD y la DM.....	83
Ilustración 31. Correlación entre el GC-PWD y la DM con FEVI <60%.....	83
Ilustración 32. Correlación entre el GC-PWD y el GC-DM.....	84
Ilustración 33. Correlación entre el GC-PWD y el GC-DM con FEVI <60%.....	85

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	14
SUMMARY	16
1. INTRODUCCIÓN	18
1.1 Marco histórico y estado actual del tema Estado actual del tema en relación al uso de la ecografía Doppler como método de evaluar la función cardiovascular en pacientes crítico	18
1.2 Gasto cardiaco.....	20
1.2.1 Características generales	20
1.2.2 Determinantes del gasto cardiaco	23
1.2.2 Características generales del sistema vascular periférico.....	24
1.2.4 Retorno venoso.	25
1.2.5 La bomba Cardiaca	33
1.2.6 Análisis del GC a partir de las curvas de PAD y retorno venoso de manera simultánea.....	36
1.3 Utilidad clínica del Modelo Guyton.....	40
1.3.1 Estados normales y la infusión aguda de volumen	40
1.3.2 Hemorragia aguda o shock distributivo	40
1.3.3 Fallo cardiaco.....	40
1.3.4 Shock séptico	41
1.3.5 Ventilación mecánica.....	42
1.4 Métodos de medición del gasto cardiaco.....	43
1.4.1 Métodos directos.....	43
1.4.2 Métodos Indirectos invasivos.	43
1.4.3 Métodos indirectos No Invasivos.....	50
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL.....	55
3. HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL.....	56
4. OBJETIVOS	57
4.1 Objetivo principal.....	57

4.2	Objetivos secundarios.....	57
5.	METODOLOGIA.....	58
5.1	Primer estudio.....	58
5.1.1	Diseño del estudio.....	58
5.1.2	Criterios de inclusión:.....	58
5.1.3.	Criterios de exclusión:	58
5.1.4.	Entrenamiento.....	59
5.1.5.	Obtención de datos y mediciones.....	59
5.1.6.	Protocolo del estudio	63
5.1.7	Análisis estadístico	63
5.2	Segundo estudio	64
5.2.1	Diseño del estudio.....	64
5.2.2	Criterios de inclusión:.....	65
5.2.3	Criterios de exclusión:	65
5.2.4	Definiciones.....	65
5.2.5	Protocolo de estudio y mediciones.....	66
5.2.6	Obtención de mediciones por ecocardiografía.....	66
5.2.7	Análisis estadístico	69
6.	RESULTADOS.....	70
6.2	Primer estudio.....	70
6.2.1	Características generales de la población.....	70
6.2.2	Medición del gasto cardiaco.....	72
6.3	Segundo estudio	77
6.3.1	Características de los pacientes al ingreso	77
6.2.2	Mediciones del gasto cardíaco	78
7.	DISCUSIÓN.....	86
7.1	Limitaciones	92
8.	CONCLUSIONES	94
9.	LÍNEAS DE FUTURA INVESTIGACIÓN.....	95
10.	BIBLIOGRAFIA	96

11. ANEXOS	110
11.1 Artículo derivado del primer estudio.....	110
11.2 Artículo derivado del segundo estudio	118
11.3 Otras publicaciones.....	143
11.3.1 Primer artículo.....	143
11.3.2 Segundo artículo	154
11.3.3 Tercer artículo.....	160

RESUMEN

El objetivo principal en el manejo del shock es asegurar una adecuada entrega de sangre y oxígeno a los diversos tejidos. Para alcanzar dicho objetivo es fundamental la evaluación del gasto cardiaco (GC), pues permite caracterizar el tipo de shock, iniciar un tratamiento y evaluar la respuesta a dicha terapia. Si bien tradicionalmente la termodilución transcardiaca mediante cateterización del corazón derecho ha sido el método de referencia para la obtención del GC, diversos estudios han confirmado que su utilización en pacientes en shock o distrés respiratorio de manera precoz no solo no se asociaba a una mejoría significativa en la morbimortalidad, sino que podía producir complicaciones graves relacionadas a su carácter invasivo. Por estas razones, en la última década hemos asistido en las unidades de cuidados intensivos (UCIs) a la introducción de técnicas menos invasivas para el cálculo del GC. Entre ellas, la ecocardiografía del paciente crítico (EPC) ha emergido como una técnica prometedora en las unidades, pues permitiría una evaluación no invasiva, precoz, precisa y simple de realizar en las UCIs, incluso por médicos con formación básica. Sin embargo, no existe en la actualidad suficiente literatura que valide su utilización habitual como método alternativo para el cálculo del GC.

En relación a lo expuesto previamente, la presente tesis se sustenta en la necesidad de validar el uso de la ecocardiografía con técnica de Doppler pulsado como método de estimación del GC en pacientes críticos ingresados en una UCI.

La investigación se respalda en la evidencia científica arrojada por 2 investigaciones realizadas en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Joan XXIII, de las cuales una ha sido publicada en una revista científica de interés en el ámbito de la medicina intensiva y la segunda se encuentra en proceso de publicación.

Los principales resultados revelaron que existe una adecuada concordancia entre el gasto cardiaco medido por ecocardiografía Doppler pulsado (GC-DP) y el GC estimado por termodilución transcardiaca mediante catéter de arterial pulmonar (GC-CAP) cuando fue realizado por médicos intensivistas con una formación básica en ecocardiografía del paciente crítico y que la variabilidad intraobservador e Interobservador de dichas mediciones fue baja. Así mismo se pudo comprobar que la distancia minuto proporciona una estimación sencilla e igualmente precisa del GC a pesar de excluir el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierda (dT_{SVI}) en la medición.

Consideramos que los resultados obtenidos en esta investigación podrían tener una gran repercusión en el manejo diario de nuestros pacientes, en términos de mejoría del estado circulatorio con normalización de los fallos orgánicos, evitando la necesidad de utilizar métodos de monitorización invasivos. Así mismo esto se podría traducir en mejoría de la morbimortalidad de los pacientes.

SUMMARY

The primary goal of shock management is to ensure adequate blood and oxygen delivery to the various tissues. To achieve this goal, assessment of cardiac output (CO) is essential to characterize the type of shock, to initiate treatment and to evaluate the response to such therapy. Although transcardiac thermodilution by right heart catheterization has traditionally been the reference method for obtaining CO, several studies have confirmed that its early use in patients in shock or respiratory distress was not only not associated with a significant improvement in morbidity and mortality, but could also lead to serious complications related to its invasive nature. For these reasons, the last decade has seen the introduction of less invasive techniques for calculating CO in intensive care units (ICUs). Among these, transthoracic echocardiography has emerged as a promising technique in the ICU, as it would allow a non-invasive, early, accurate and simple assessment to be performed in the ICU by physicians with basic training. However, there is currently insufficient literature to validate its routine use as an alternative method of calculating CO.

In this context, the present thesis is based on the need to validate the use of Doppler echocardiography as a method of estimating CO in critically ill patients admitted to an Intensive care unit.

The research is supported by scientific evidence from two studies carried out in the intensive care unit of the Joan XXIII Hospital and published in scientific journals of interest in the field of intensive care medicine.

The main results showed that there was adequate agreement between the cardiac output measured by Doppler echocardiography and the CO estimated by transcardiac thermodilution with intra- and

interobserver variability, despite being performed by intensivists with basic training in critical care echocardiography. It was also found that the minute distance provides a simple and equally accurate estimate of CO, despite the exclusion of the left ventricular output tract diameter (dT_{SVI}) in the measurement.

We believe that the results of this investigation could have a major impact on the daily management of our patients, in terms of improving their circulatory status with normalization of organ failure, avoiding the need for invasive monitoring methods. This could also lead to an improvement in patient morbidity and mortality.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco histórico y estado actual del tema Estado actual del tema en relación al uso de la ecografía Doppler como método de evaluar la función cardiovascular en pacientes crítico

La mejor definición de shock viene dada como un fallo circulatorio agudo generalizado, que pone en peligro la vida y que está asociado a una insuficiente utilización del oxígeno por las células. Este estado en el cual la circulación es incapaz de entregar suficiente oxígeno a las demandas de los tejidos, resultando en disfunción celular. Con una pérdida fisiológica de la independencia entre la entrega y el consumo de oxígeno. La evaluación y monitoreo cardiaco en el paciente en shock tiene como objetivo entonces alcanzar una adecuada entrega de oxígeno a los tejidos según las demandas y para ello es prioritario identificar el tipo de shock, seleccionar la terapia a utilizar y evaluar la respuesta a dicha terapia. Dentro de esta evaluación precoz, la obtención del gasto cardiaco (GC) es fundamental como parámetro que permiten caracterizar la función cardiovascular así como monitorizar el tratamiento instaurado, recomendándose su evaluación en el manejo inicial del paciente en shock refractario a las medidas iniciales.(1,2)

Clásicamente se ha utilizado la termodilución transcardiaca mediante cateterización del corazón derecho, como método de referencia para la evaluación del gasto cardiaco en las Unidades de cuidados intensivos. La primera cateterización del corazón derecho se realizó en el año 1929 por Werner Forrsman. Posteriormente la técnica es desarrollada por André Cournard y Dickinson W. Richards. Estos tres autores recibieron el premio Nobel de la medicina en el año 1956 por su contribución en el avance la monitorización cardiovascular. Pero no fue hasta los años 70 cuando los Dres. Swan and Ganz desarrollan un catéter de arteria pulmonar (CAP) con balón flotante que permitía mediante la técnica de termodilución transcardiaca la medición del GC. (3,4) realizaron la

termodilución transcardiaca mediante la utilización de un balón flotante. Desde entonces se integró en las Unidades de cuidados intensivos (UCI) la medición del gasto cardiaco como parte fundamental del manejo del paciente en shock, demostrando su utilidad y eficacia.(5) Sin embargo, diversos estudios posteriores evidenciaron, que su utilización precoz en pacientes en shock o distrés respiratorio no asociaba una mejoría significativa en la morbimortalidad.(6,7) Así como la posibilidad de producir complicaciones graves en relación a su invasividad(8), lo cual explica su menor utilización en la última década, reservándose su utilización en situaciones de refractariedad al tratamiento inicial, en especial en aquellos pacientes con disfunción ventricular derecha o condiciones circulatorias complejas como el fallo cardiaco agudo o traumático muy grave.(9)

Debido a estas limitaciones en su utilización se han introducido progresivamente diversas técnicas para estimar el GC. Entre ellas, la ecocardiografía del paciente crítico (EPC) ha emergido como una técnica prometedora en las unidades de cuidados intensivos (10), pues es no invasiva, económica, relativamente segura y con fácilmente disponible (11), además permite la evaluación precoz, rápida y repetida del estado cardiovascular en sus diversas esferas (mecanismos del shock, relaciones corazón-pulmón, función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), función sistólica del ventrículo derecho (VD) y función diastólica).(12-17) Así mismo es particularmente útil en la estimación del gasto cardiaco mediante la utilización del Doppler pulsado (GC-DP).(18,19)

Diversos estudios iniciales demostraron su utilidad en pacientes estables o cardiológicos al compararla con la técnica de termodilución transcardiaca mediante CAP.(20-22) A pesar de ello existe escasa literatura que evalúe la precisión de esta técnica para la estimación del GC en pacientes críticos. En la actualidad solo un estudio previo comparó el GC-DP con la termodilución usando el CAP, encontrando que en pacientes críticos existía alta concordancia entre ambas técnicas para la medición del GC. (XVIII).

La estimación del GC por DP combina el análisis del flujo aórtico mediante la obtención de la integral de la velocidad tiempo (IVT) y el cálculo del diámetro del tracto de salida del VI (dTSVI). Sin embargo, una de las principales limitaciones para su uso en la práctica diaria es la incapacidad de obtener imágenes de alta calidad, sobre todo relacionadas a la obtención de imágenes adecuadas del dTSVI hasta en el 40-60% de los casos, atribuidas a factores como la ventilación mecánica y necesidad de altos niveles de PEEP. (23-26) Para solucionar este problema algunos estudios han evaluado el uso de la ecografía transesofágica como una alternativa, sin embargo esta técnica no deja de estar limitada debido a su invasividad, poca portabilidad y poca disponibilidad en las UCI.(27) Por estas razones sería atractivo el desarrollo de un método simple e igualmente preciso para la evaluación del GC-DP que prescinda de los errores relacionados a la obtención del dTSVI y que se calcule a partir del IVT y la frecuencia cardiaca (FC). En este sentido algunos estudios han explorado el uso de la distancia minuto (DM) en pacientes estables, encontrando una adecuada correlación y concordancia con el GC-CAP.(28,29)

Debido a lo previamente descrito el objetivo inicial del presente trabajo se centró en evaluar la capacidad de la ecocardiografía con Doppler pulsado para estimar de forma precisa y reproducible el gasto cardiaco en pacientes críticos en un primer trabajo y posteriormente en desarrollar un parámetro que permita obtener el GC de forma más simple e igualmente precisa a partir del análisis del flujo aórtico, prescindiendo de la medición del dTSVI.

1.2 Gasto cardiaco

1.2.1 Características generales

El Gasto cardíaco (GC) es la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta cada minuto y representa la suma de todos los flujos sanguíneos de los tejidos del organismo. Refleja la

eficiencia del sistema cardiovascular y su adecuada regulación por el sistema neurohumoral para conseguir transportar el oxígeno desde el corazón a los diversos tejidos del organismo. Las razones para realizar una monitorización en el paciente crítico son múltiples, entre ellas: identificar el tipo de shock, seleccionar la intervención terapéutica adecuada y evaluar la respuesta a la terapia.

Corazón	7%
Circulación pulmonar	9%
Arterias	13%
Arteriolas y capilares	7%
Venas, vénulas y senos venosos	64%

Tabla 1. Distribución del volumen de sangre a través del sistema vascular

El GC varía principalmente de acuerdo a las necesidades metabólicas del organismo. Dichas necesidades a su vez son determinadas de forma fisiológica mediante los siguientes factores:

1.2.1.1 El nivel básico del metabolismo del organismo

En condiciones de reposo para un ser humano sano promedio de 70 Kg el gasto cardíaco medio es de aproximadamente 5,6 L/min en hombres y 4,9 L/min mujeres. Sin embargo, en respuesta a una mayor demanda metabólica (ej. El ejercicio vigoroso) estos valores pueden incrementarse en el caso de una persona normal un 10-20% así como en atletas entrenados. (30-31) (ver ilustración 2)

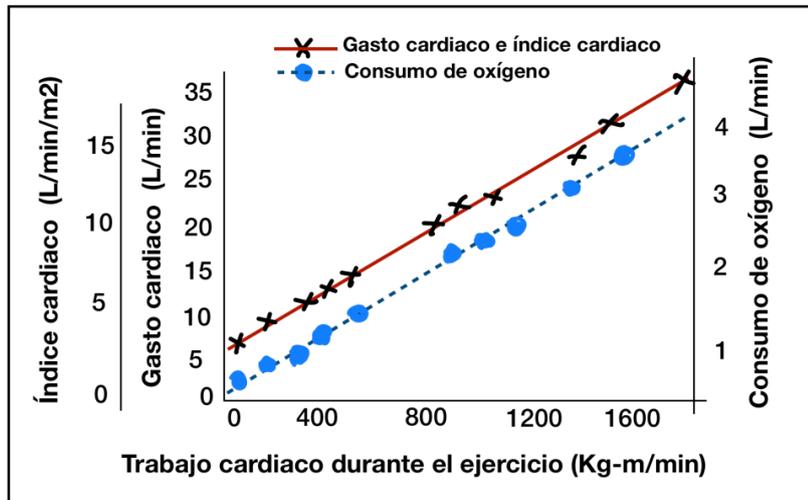


Ilustración 1. Efecto del ejercicio sobre el gasto cardíaco. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edition. Normal cardiac output and its variations. Chap 1. In Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016. (30)

1.2.1.2 La edad:

En condiciones fisiológicas debido a los cambios en la actividad metabólica total derivados del descenso de la actividad física y/o la masa muscular el gasto cardíaco cambia con la edad.

(Ilustración 2)

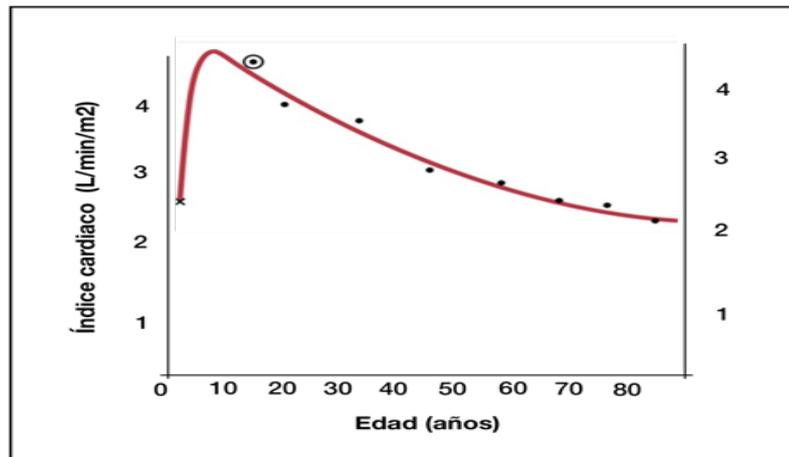


Ilustración 2. Índice cardíaco según la edad en el ser humano. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology. Normal cardiac output and its variations. Chap one. In Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation 13th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

1.2.1.3 El tamaño del organismo:

El gasto cardíaco varía de forma proporcional al área de superficie corporal (ASC) en relación a mayor volumen sanguíneo, árbol vascular o del tejido adiposo. (32,33) En el caso de la obesidad, la presencia de masa libre de grasa parece ser el principal determinante de este incremento.(34)

1.2.2 Determinantes del gasto cardíaco

A principios del siglo XX, Ernest Starling reconoció que el corazón solo puede bombear lo que entra en él. (35)

“The output of the heart is equal to and determined by the amount of blood flowing into the heart, and maybe increased or diminished within very wide limits according to the inflow”.

Este concepto fue posteriormente desarrollado por investigadores como Arthur Guyton (36,37) y Solbert Permutt (38). Dicho concepto expresa que las características mecánicas de la circulación

son las mayores determinantes del GC, entendiéndose con ello que, además de la función del corazón como bomba, las características de la circulación periférica (particularmente la circulación venosa) juegan un rol primordial en el gasto cardiaco. El GC requiere una adaptación continua a las necesidades del organismo y un valor aislado es insuficiente para explicar la situación del sistema cardiovascular en el paciente crítico donde los requerimientos metabólicos suelen ser cambiantes. El estudio del GC debe ser abordado según sus 2 principales componentes:

1.2.2 Características generales del sistema vascular periférico.

El volumen sanguíneo estira las paredes elásticas de las estructuras vasculares, creando una fuerza de retroceso elástico que determina el flujo y que se mantiene presente incluso ante la existencia de este.(39) Los vasos sanguíneos poseen propiedades intrínsecas como son la compliance y la resistencia ante el flujo de sangre y existen leyes físicas aplicables al estudio y comprensión de la regulación del gasto cardiaco:

Ley de ohm: *“La corriente que circula por un circuito varía de manera directamente proporcional a la diferencia de potencial e inversamente proporcional con la resistencia del circuito”*

$$I = V/R$$

Donde **I** es intensidad de corriente, **V** es la diferencia de potencial y **R** es la resistencia.

Dicha ley puede adaptarse al concepto de flujo sanguíneo, siendo “Flujo” (**F**) la cantidad de sangre que circula a través de un sistema de tubos, “el cambio de presión” la diferencia de presión (**DP**) medida al inicio y al final del sistema y “Resistencia” (**R**) el impedimento al flujo que encuentra el movimiento de la sangre a través del sistema. De ello se desprende que:

$$F = DP/R$$

Ley de Poiseuille: “El caudal de un fluido incompresible y uniformemente viscoso depende de la diferencia de presiones, de la longitud del tubo cilíndrico de sección circular y de la viscosidad del fluido”.

$$F = (\pi \times DP \times r^4) / (8 \times V \times L)$$

F=flujo de sangre del sistema vascular, π =constante de cálculo, **DP**= diferencia de presiones del inicio al final de vaso, **r**= radio del vaso sanguíneo, **V**=viscosidad de la sangre y **L**= longitud del vaso.

1.2.4 Retorno venoso.

Se denomina retorno venoso (RV) al flujo de sangre que retorna al corazón desde la periferia hacia la aurícula derecha. En diversos estudios realizados a principios del siglo xx, Guyton y colaboradores reconocieron la presencia de 3 factores que afectan el RV y de los cuales se desprende la siguiente fórmula:

$$RV = Plls - PAD / RRV$$

RV= Retorno venoso, **Plls**= presión de llenado sistémico, **PAD**= presión de la aurícula derecha y **RRV**=resistencia al retorno venoso.

1.2.4.1 Presión de Llenado sistémica:

En ausencia de flujo y con el sistema vascular lleno a un volumen normal de sangre, este mantiene una presión que es la misma en todos los compartimentos, esta presión se denomina *Presión de llenado sistémico medio (Plls)* y es la permite que la sangre regrese al corazón. Se obtiene tras interrumpir los vasos sanguíneos grandes del corazón, excluyendo así la circulación pulmonar que

solo representa un 10% del volumen total de sangre. Los valores de la Plls en condiciones normales son aproximadamente de 7 mmhg. (37)

El retorno de la sangre al corazón dependerá entonces de esta presión de llenado venoso y no así de la presión producida por el corazón en cada latido. (40) Sus principales determinantes son el volumen total estresado en la circulación y la suma de las compliance de todas las regiones (sobre todo de las regiones venosas), incluyendo los compartimentos pulmonares y cardiacos. (41)

El volumen estresado:

Es el volumen capaz de estirar las paredes de las venas y que por lo tanto determina la Plls y el retorno venoso. Representa el 25-30% del volumen sanguíneo total. El resto del volumen venoso que no contribuye al RV se conoce como “*No estresado*”. (42) (Ilustración 3)

Ambos volúmenes tienen que ver con la capacitancia del sistema vascular, pues esta representa el volumen total contenido. La capacitancia del sistema venoso puede variar bajo 2 mecanismos:

- Activación del sistema autonómico: produce contracción o relajación de la musculatura lisa venosa, reclutando volumen no estresado dentro del volumen estresado. Puede llegar a reclutar hasta 1200 ml al volumen estresado. (43-45). De este concepto se deriva la importancia de la utilización de fármacos vasopresores en el paciente en shock.
- Expansión de volumen estresado mediante administración de fluidos por vía endovenosa: en pacientes críticos permitiría un aumento del volumen estresado y el GC.(46-49)

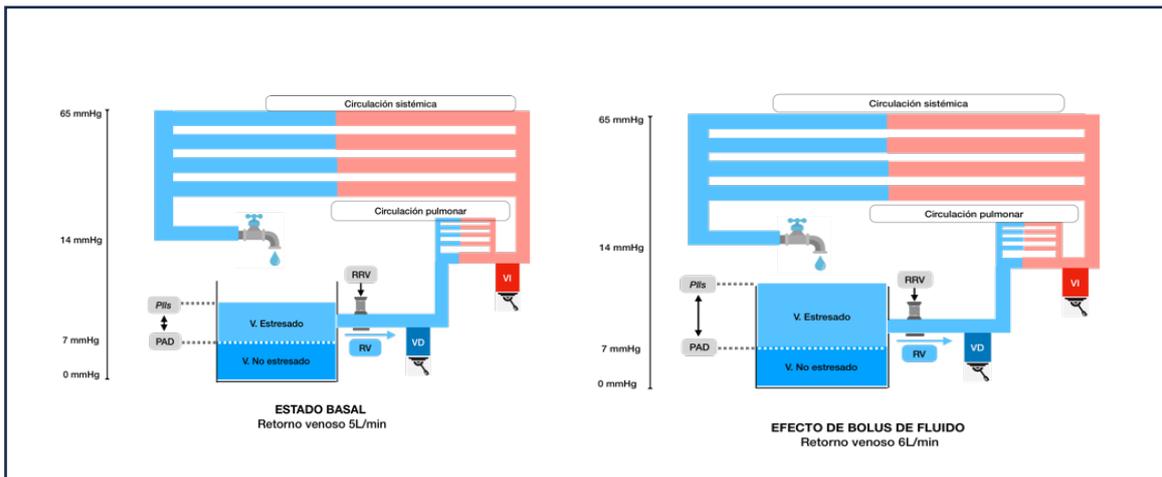


Ilustración 3. Descripción de los tres determinantes del retorno venoso (RV) y su relación con el efecto de la fluidoterapia. La figura del lado izquierdo muestra como en el retorno venoso corresponde al flujo de sangre que va del sistema venoso hacia el corazón derecho. Así mismo, muestra los tres determinantes en condiciones basales: la presión de llenado sistémica (*Plls*) de aproximadamente 7mmhg, la resistencia al RV (RRV) y la presión de la aurícula derecha. En la figura del lado derecho se muestra el efecto de un bolus de fluido sobre el volumen estresado y la *Plls*. Esto genera un aumento del gradiente de presiones para el retorno venoso entre la *Plls* y la PAD con el consiguiente aumento del gasto cardiaco (GC). Se debe tomar en cuenta que la respuesta al volumen también depende del rendimiento cardiaco la resistencia periférica y los reflejos circulatorios

Compliance:

Es la distensibilidad de una estructura esférica y es determinada por el cambio de volumen (DV) para un determinado cambio de presiones (DP).

$$C= DV/DP.$$

Su importancia en el sistema circulatorio reside en que la fuerza de retroceso elástico creada por la distensibilidad de las paredes de las estructuras vasculares crea una fuerza potencial que puede impulsar el flujo hacia adelante por diferencia de presiones, permitiendo que exista un flujo pulsátil a través de un circuito cerrado.(50) Está mayormente determinada por el sistema venoso (40 veces mayor que las arterias) y contiene el 70% del volumen total de sangre. (51) (Ilustración 4)

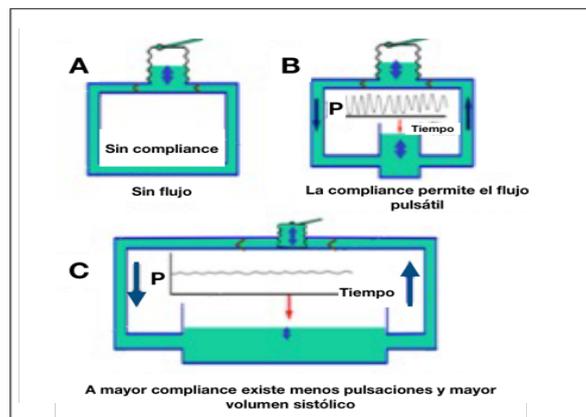


Ilustración 4. Importancia de la compliance en el sistema vascular. A: un fuelle tratando de bombear fluido a un sistema con tubos rígidos y sin compliance. El flujo no es posible porque la presión generada por el fuelle incrementa inmediatamente en todo el sistema sin permitir gradiente de presión que genere un flujo. B: una región compliance abierta la cual permite alcanzar cambios en volumen para los cambios en la presión. El flujo puede ocurrir y existe pulsaciones a lo largo del sistema. C una región compliante mayor que en B. Las pulsaciones son marcadamente amortiguadas y solo producen ondas en la superficie de la región compliante. Extraído de Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. Crit Care. 2016 Sep 10;20(1):271. Erratum in: Crit Care. 2017 Jan 26;21(1):16. (50)

1.2.4.2 Presión de la aurícula derecha:

La PAD es un determinante del GC al ejercer una fuerza retrógrada sobre las venas que se contraponen a la Plls. Esto quiere decir que cuando la PAD iguala la Plls deja de haber flujo en el sistema circulatorio, por ende, la circulación debe mantener la Plls más alta que la PAD para

mantener la precarga cardiaca. Guyton y colaboradores (37) demostraron que la PAD normalmente es de 0mmHg a nivel atmosférico y que disminuyéndola se produce un incremento lineal del retorno venoso, donde la línea final derivada será $-1/RV$. La PAD puede verse incrementada también en situaciones como la ventilación mecánica, taponamiento cardiaco y de aumento de la postcarga ventricular. (Ilustración 5)

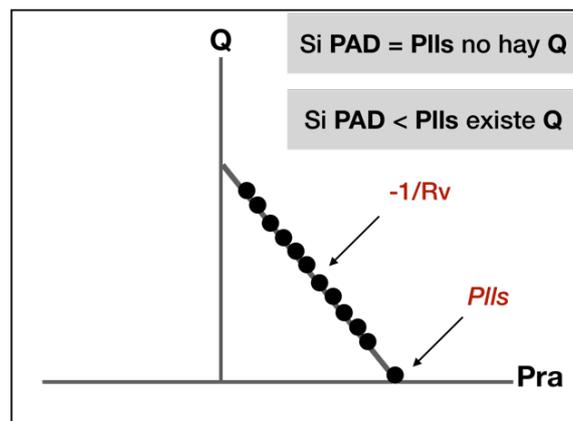


Ilustración 5. Análisis de la curva de función *cardiaca*. Cuando la PAD iguala la Pils, el flujo del sistema es de cero. El flujo existe cuando la función cardiaca reduce la PAD con una relación lineal entre el flujo y la PAD. La pendiente es menos 1 sobre la resistencia al retorno venoso. Por cada aumentando de 1 mmhg de PAD el RV disminuye en 14%.

1.2.4.3 Resistencia al Retorno venoso:

La RRV es la fuerza que se opone al RV, por lo tanto, toda disminución de la RRV (vasodilatación) incrementará el RV a cualquier gradiente de presión. La mayor parte de la resistencia se encuentra en las venas y un aparte muy pequeña en las arteriolas y pequeñas arterias. Al aumentar la resistencia, la sangre se estanca en las venas, las presiones venosas aumentan muy poco porque son muy distensibles y el flujo caería drásticamente. Por el contrario, la sangre se acumula en las arterias

cuando aumentan las resistencias arteriolares y en pequeñas arterias, que tienen solo la 1/30 parte de capacitancia que las venas. Por tanto, incluso una ligera acumulación de sangre en las arterias aumenta mucho la presión, 30 veces más que en las venas y esta presión elevada supera gran parte del aumento de la resistencia en las arteriolas y permite autorregular el flujo sanguíneo a nivel tisular facilitando que el sistema cardiovascular responda a la demanda de oxígeno según los requerimientos metabólicos como por ejemplo el incremento en el GC que se observa en patologías como la Sepsis, Hipoxemia o anemia. (52)

1.2.4.4 Curvas de retorno venoso:

Retorno venoso normal:

Esta curva muestra como el RV hacia el corazón disminuye progresivamente si se aplica un aumento progresivo de la presión en la aurícula derecha. Para su mejor comprensión Guyton y colaboradores retiraron del modelo la acción del sistema nervioso autónomo (SNA), viéndose como el retorno venoso disminuye a cero cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta +7

mmhg. (30) Este punto de equilibrio entre las presiones arteriales y venosas se conoce como *Plls*.

(Ilustración 6)

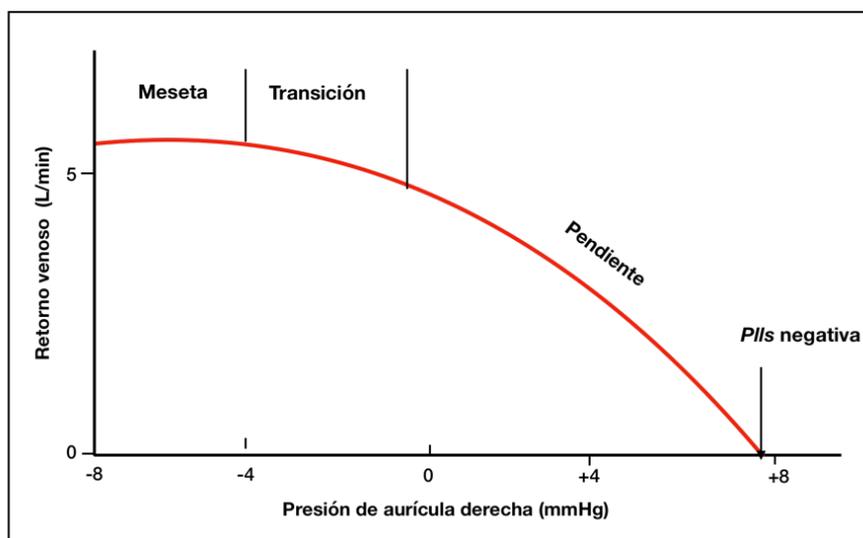


Ilustración 6. Curva de retorno venoso (RV) normal. La zona de meseta está provocada por el colapso de las grandes venas que entran al tórax cuando la presión en la aurícula derecha desciende por debajo de la presión atmosférica. El RV se vuelve a cero cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta igualar las presiones de llenado sistémico (*Plls*). Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

Cambios en el Retorno venoso según la Plls:

Un aumento de la *Plls* desviará la curva del RV hacia la derecha de manera paralela. La estimulación del sistema simpático al generar una vasoconstricción vascular puede producir un aumento de la *Plls* de hasta 2.5 veces su valor (aproximadamente 17mmHg) mediante un mecanismo de reclutamiento del volumen no estresado a estresado. Por el contrario, su inhibición completa reduciría su valor hasta 4mmhg. (41). Por lo tanto, cuanto más lleno esté el sistema, más fácil será que la sangre fluya al corazón. (Ilustración 7)

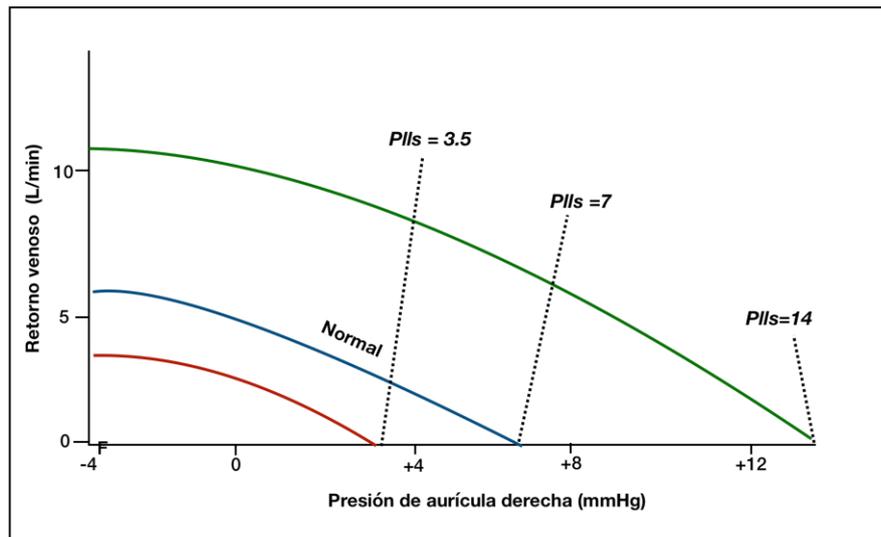


Ilustración 7. Curvas de retorno venoso según la presión de llenado sistémico. Muestra la curva normal cuando la presión es de 7mmHg y el efecto de la alteración hasta 3,5 o 14 mmhg. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

Cambios en el Retorno venoso según la resistencia:

El descenso de las resistencias hasta valores que son la mitad de lo normal permite que el flujo de sangre aumente hasta el doble, por tanto, la curva gira hacia arriba con una pendiente que puede duplicarse. Por el contrario, el aumento de la resistencia hasta el doble de lo normal rota la curva hacia abajo, con una pendiente que puede ser hasta de la mitad. Cuando la presión en la aurícula derecha aumenta hasta igualar la *Plls*, el retorno venoso se convierte en cero. De la misma manera se pueden evidenciar los efectos simultáneos sobre el retorno venoso provocados por los cambios en la *Plls* y la RRV. (Ilustración 8)

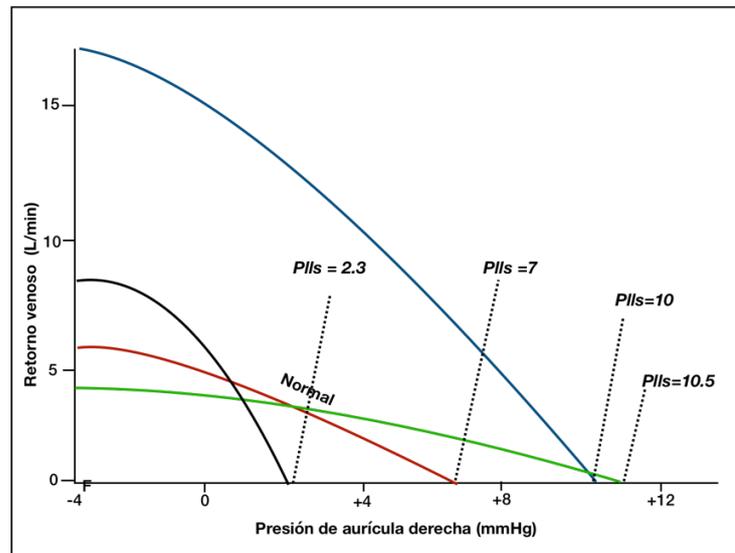


Ilustración 8. Combinaciones de los principales patrones de curvas de retorno venoso que demuestran los efectos de los cambios simultáneos de la presión media del llenado sistémico ($Plls$) y en la resistencia al retorno venoso (RRV). Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

1.2.5 La bomba Cardíaca

Si bien es cierto que los factores relacionados con la circulación periférica son lo que afectan principalmente el flujo sanguíneo, el corazón posee diversos mecanismos que le permiten bombear sangre de manera automática sin tener en cuenta la cantidad de sangre que le entre en la aurícula a partir de las venas.

1.2.5.1 Mecanismo de Frank Starling

El mecanismo de Frank Starling describe una capacidad intrínseca del corazón para adaptarse a volúmenes crecientes de flujo sanguíneo. Cuando una cantidad adicional de sangre fluye hacia los ventrículos el músculo cardíaco es distendido hasta una mayor longitud. Dicha distensión permite

que se contraiga con más fuerza (mediante un mecanismo de los filamentos de actina y miosina). Por lo tanto, podemos decir que en respuesta a un aumento de las presiones auriculares se producirá un aumento del volumen del corazón y de la fuerza de contracción del músculo cardíaco que permitiría aumentar el GC hasta 4 veces su valor normal. (53) Sin embargo este mecanismo tiene un límite cuando llega a su máximo nivel efectivo de estiramiento, a partir de este punto aumentos en las PAD no generarán un aumento en el GC, aplanando la curva.

Para cuestiones prácticas podemos considerar que en condiciones fisiológicas las curvas de función del VI y el VD como una unidad. Esto puede variar en los casos donde alguno de estos presente alteraciones patológicas por separado. Por ello, aquellas intervenciones que mejoren la contractilidad cardíaca o la relajación o disminución de la postcarga podrían incrementar la capacidad del corazón para acomodarse a un aumento del RV. (Ilustraciones 9 y 10)

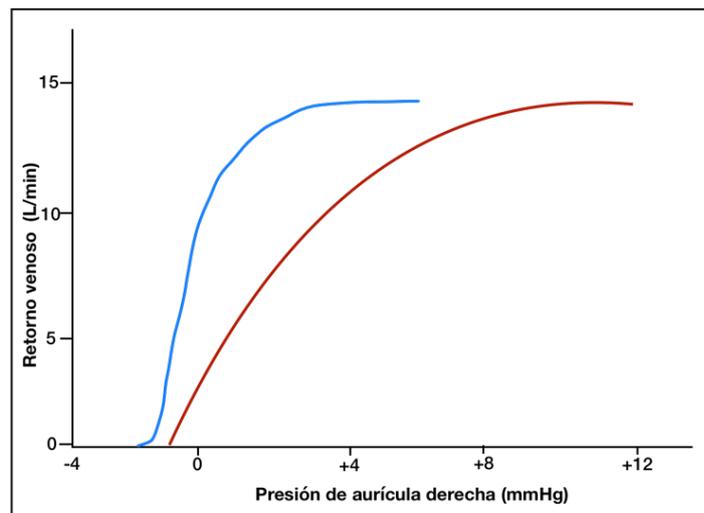


Ilustración 9. Curvas de presión ventricular derecho (línea azul) e izquierdo (línea roja) normales aproximadas para el corazón humano en reposo, extrapoladas a partir de los datos que se han obtenido en perros y datos de seres humanos. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

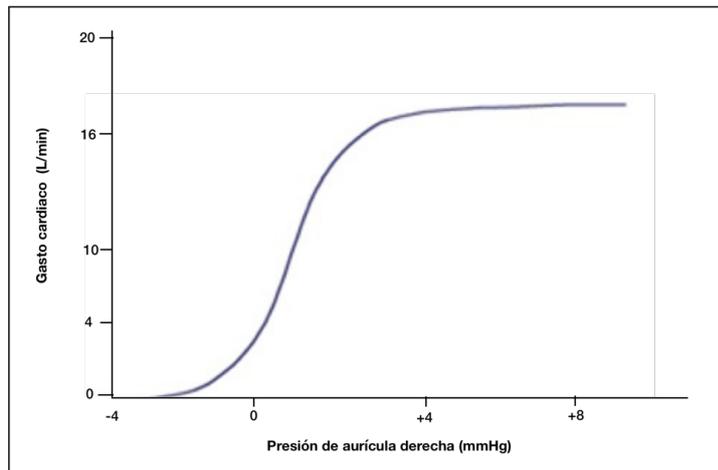


Ilustración 10. Curva de función cardíaca normal

1.2.5.2 Aumento de la frecuencia cardíaca:

Otro factor que puede aumentar la función de la bomba cardíaca es el aumento de la FC mediante la distensión de la pared de la aurícula derecha. El aumento de la FC puede contribuir a bombear un 10-20% más de sangre, incluso cuando el resto de factores se mantienen constantes. Siempre que la FC alcanzada sea menor a la máxima esperada para un individuo se producirá un incremento en el GC, por encima de esta el GC disminuye progresivamente, debido al llenado inadecuado durante la diástole.

1.2.5.3 Control del corazón por el sistema nervioso autónomo:

La estimulación simpática puede aumentar la FC y la fuerza de contracción cardíaca hasta el doble de lo normal, generando un aumento del GC hasta 2-3 veces su valor normal. Por el contrario, la inhibición del sistema autonómico puede reducir la función de bomba del corazón hasta un 30%.

Entonces para cualquier PAD el GC aumentará ante el aumento de la estimulación simpática y disminuye durante el aumento de la estimulación parasimpática. (Ilustración 11)

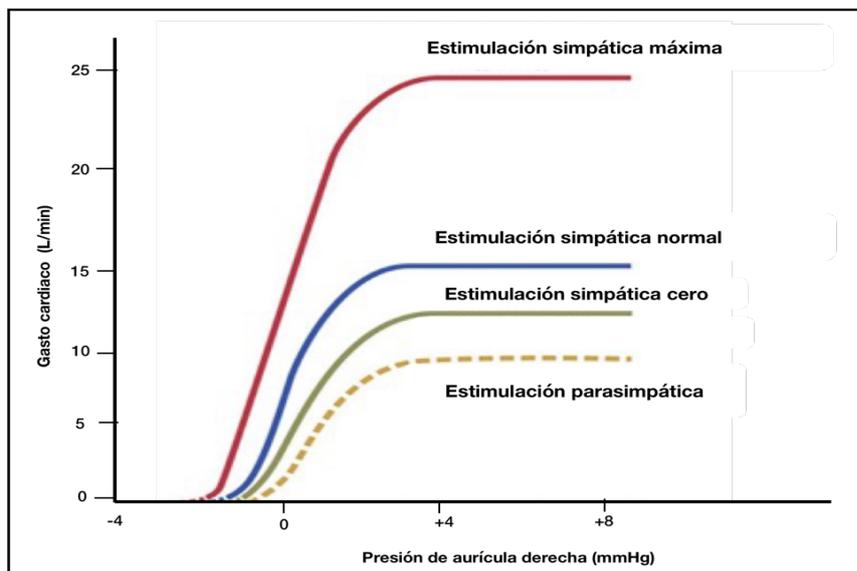


Ilustración 11. Efectos de la estimulación simpática o parasimpática sobre la curva de Gasto cardíaco. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

1.2.6 Análisis del GC a partir de las curvas de PAD y retorno venoso de manera simultánea.

Para que actúe el sistema cardiovascular al completo, necesitamos que la bomba cardíaca y la circulación sistémica funcionen conjuntamente. Esto significa que: 1) El RV desde la circulación sistémica debe ser igual al gasto cardíaco desde el corazón y 2) La presión en la aurícula derecha es igual en el corazón como en la circulación sistémica.

Bajo esta premisa se puede predecir el GC y la PAD mediante la determinación de la capacidad de bomba del corazón representada en forma de GC, la situación del flujo desde la circulación sistémica hacia el corazón representada como RV e igualar ambas curvas. (54)

1.2.6.1 Efectos del aumento de la Plls y la RRV sobre el GC

La relación entre las Plls y la administración de volumen es aproximadamente lineal dentro de los límites fisiológicos y altamente sensible al cambio de volumen.. (Ilustración 12)

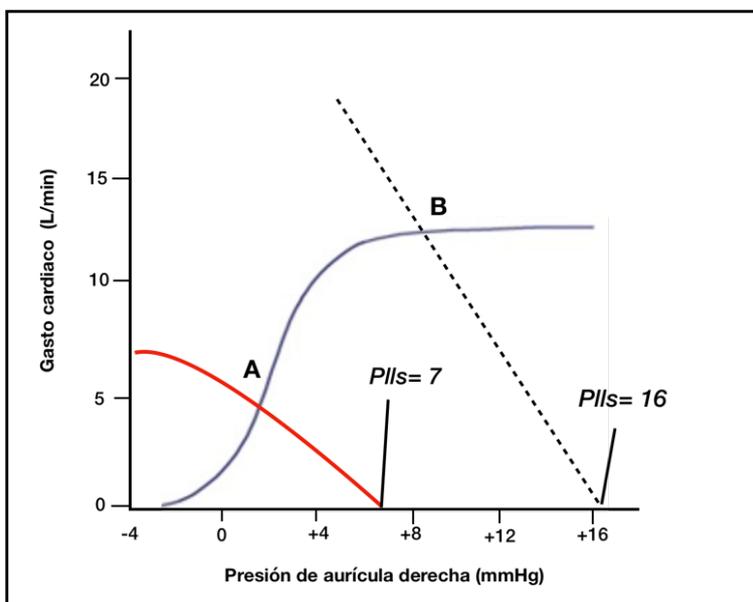


Ilustración 12. Las líneas continuas demuestran el análisis del gasto cardiaco (GC) y de la presión en la aurícula derecha (PAD) cuando las curvas del GC (línea azul) y del retorno venoso (RV) (línea roja) son normales. La transfusión de sangre de un volumen igual al 20% del volumen de sangre consigue que la curva de RV se convierta en la línea discontinua: en consecuencia, el GC y la PAD se desplazan del punto A hasta el B. Plls, Presión de llenado sistémico. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

1.2.6.2 Efecto de la estimulación simpática sobre el GC.

La estimulación del sistema nervioso simpático produce el incremento de la función de bomba del corazón, así como de la frecuencia cardíaca. A nivel de la circulación sistémica generaría un aumento de la Plls por contracción de vasos venosos, así como un aumento del RRV.

En caso de shock hemorrágico, generaría un aumento de las RRV, así como de la función de bomba del corazón.

1.2.6.3 Efecto de la presión pleural y la contractilidad cardíaca.

La curva final del GC cambia como consecuencia de cambios simultáneos de la presión pleural externa y de la eficacia del corazón como bomba.

En el paciente crítico es útil este concepto en cuanto la ventilación mecánica incrementa la presión dentro del tórax, por ello disminuye el volumen contenido dentro de las estructuras vasculares dentro de él, con la consiguiente caída de las Plls el RV y finalmente el GC. (Ilustración 13)

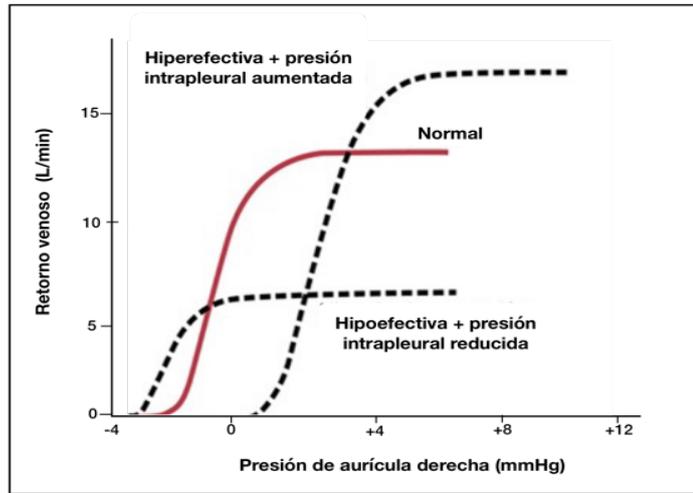


Ilustración 13. Efectos de la presión extra cardíaca y la eficacia del corazón como bomba sobre las curvas de gasto cardíaco. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016 (30)

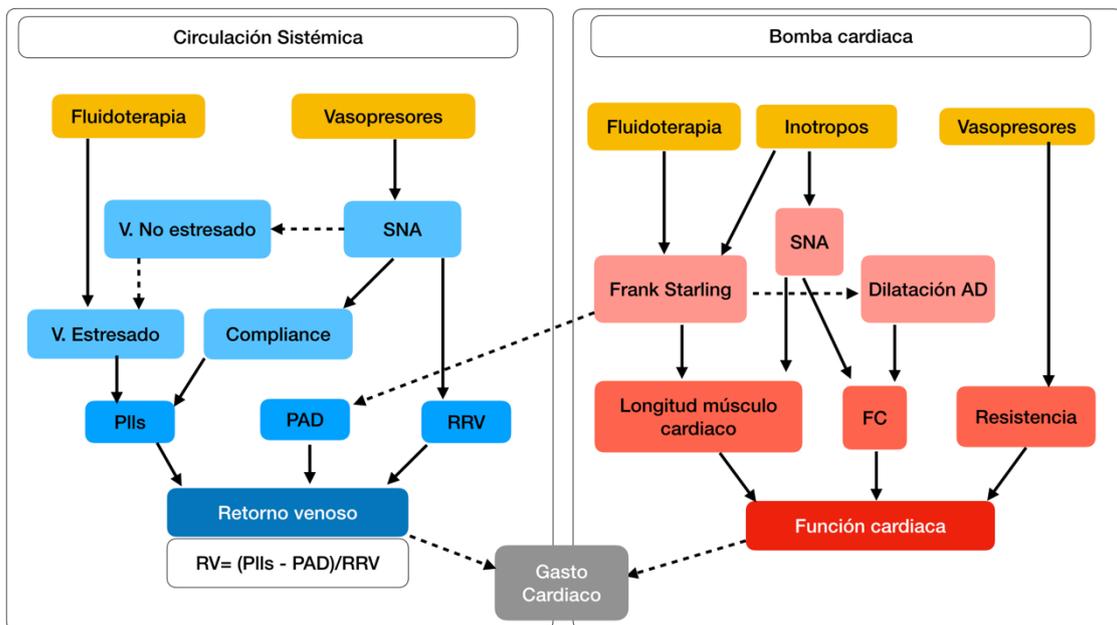


Ilustración 14. Representación esquemática de los determinantes del gasto cardíaco y los factores que influyen en cada uno de ellos.

1.3 Utilidad clínica del Modelo Guyton

La importancia del modelo de Guyton para el estudio de las relaciones existentes entre GC y RV en condiciones de estabilidad radica en que permite relacionar el GC directamente con los determinantes del RV en los pacientes críticos.

1.3.1 Estados normales y la infusión aguda de volumen

En condiciones fisiológicas la intersección de la curva del GC y del RV se encuentran en un punto que llamaremos A para una *Plls* de aproximadamente de cero. Tras la infusión aguda de volumen el punto de intersección cambiará (punto B) con el consiguiente incremento del GC. El modelo predice que el incremento de la *Plls* por expansión de volumen incrementará el GC sin necesidad de alterar intrínsecamente la función cardíaca.(52)

1.3.2 Hemorragia aguda o shock distributivo

En condiciones normales, la disminución del volumen intravascular producirá una disminución de la *Plls*, generando una nueva curva de retorno venoso (punto C) que predice una caída del GC siempre que la RVR se mantenga estable y que a su vez predice que la infusión de volumen o la disminución de la capacitancia con vasopresores permitiría entonces regresar al punto A.

1.3.3 Fallo cardíaco

La disminución de la función cardíaca en sujetos normales produciría una disminución en la pendiente de la curva de Frank Starling sin cambios en el *Plls* ni el RRV. El modelo predice que siempre que la *Plls* no varíe, el GC disminuirá y la PAD aumentará (punto D) reduciendo el gradiente de presión. El modelo también sugiere que la utilización de fármacos que mejoren la

función cardíaca (por ejemplo. inotropo) (55) Conseguiría retornar los valores a un estado de casi normalidad (puntos A y E). En esta situación el aumento de la Plls (mediante el uso de volumen o venoconstrictores) tendrá un efecto mínimo en la restauración del GC debido a que el punto de equilibrio se encontraría en la parte plana de la curva de Frank Starling, y la PAD se incrementaría en paralelo a la Plls sin un aumento del RV.

1.3.4 Shock séptico

El shock séptico es particular pues se caracteriza por producir diversas alteraciones en los determinantes del GC, entre ellas:

- Caída del GC debido al aumento de la capacitancia vascular y del volumen no estresado con la consiguiente caída de las *Plls*, esto puede ser favorecido a su vez por el aumento de la permeabilidad capilar (punto C).
- En situaciones de fallo circulatorio hiperdinámico puede suceder gran vasodilatación venosa y arterial, con la consiguiente caída de la RVR y la postcarga ventricular. Esto aumentaría la pendiente en la curva de Frank Starling y podrían mejorar el GC (Punto F).
- La presencia de disfunción sistólica podría generar un aplanamiento de la curva de Frank Starling y disminuir el RV y el GC con caída de la Plls (punto D).

Dependiendo en que situaciones se encuentre el paciente, el manejo para intentar regresar al punto A será incrementar la Plls mediante la infusión de volumen, la disminución de la capacitancia con vasopresores o la utilización de fármacos inotropos. En la actualidad las guías y consensos para el manejo del shock séptico promueven la utilización de volumen de manera precoz, guiado por objetivos y controlado mediante parámetros de respuesta a volumen dinámicos como parte esencial

del manejo del shock séptico. (1,2) Se considera que la PVC puede ofrecer información valiosa respecto al estado de volemia y no tanto como determinante de la respuesta a volumen es baja.(56,57)

1.3.5 Ventilación mecánica

La aplicación de Presión positiva durante el ciclo respiratorio genera un aumento en la PAD sin un aumento concomitante en las *Plls*. Esto produciría una caída del RV sobretodo en situaciones de bajas volemia y/o un aumento en la postcarga del VD con la consiguiente caída del GC. (58)

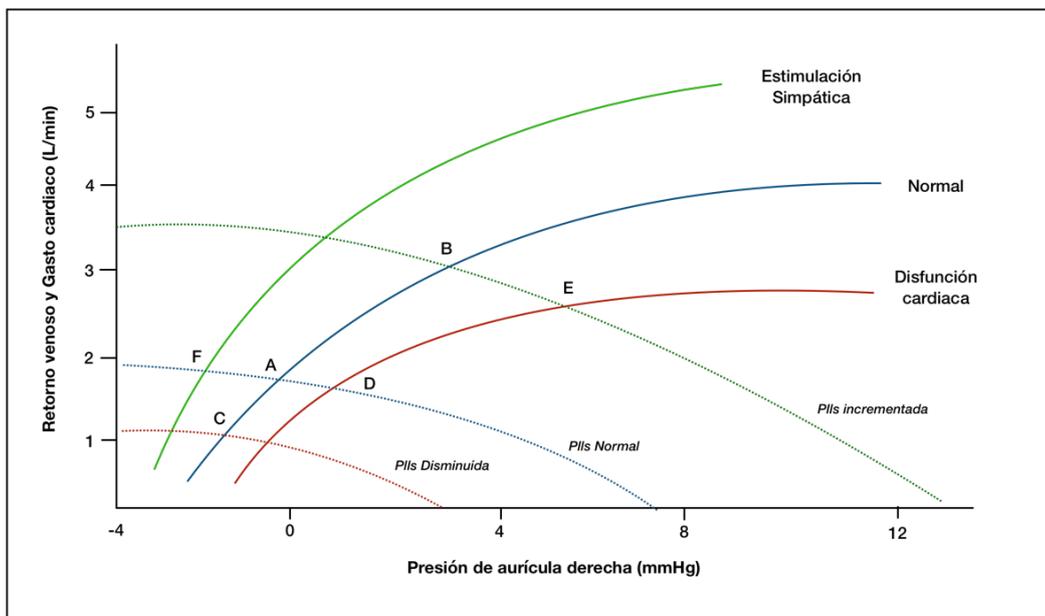


Ilustración 15. Aplicación práctica de las curvas de función del Gasto cardiaco y Retorno venoso según Guyton. Gasto cardiaco representado en líneas continuas y el retorno venoso en líneas discontinuas. Las curvas de retorno venoso representan presiones de llenado sistémicas normales, disminuidas e incrementadas

1.4 Métodos de medición del gasto cardiaco.

1.4.1 Métodos directos.

Son aquellos métodos que se realizan con animales en el laboratorio. Requieren canular la aorta, la arteria pulmonar o las grandes venas que entran al corazón y miden el GC utilizando flujómetros electromagnéticos o ultrasónicos.

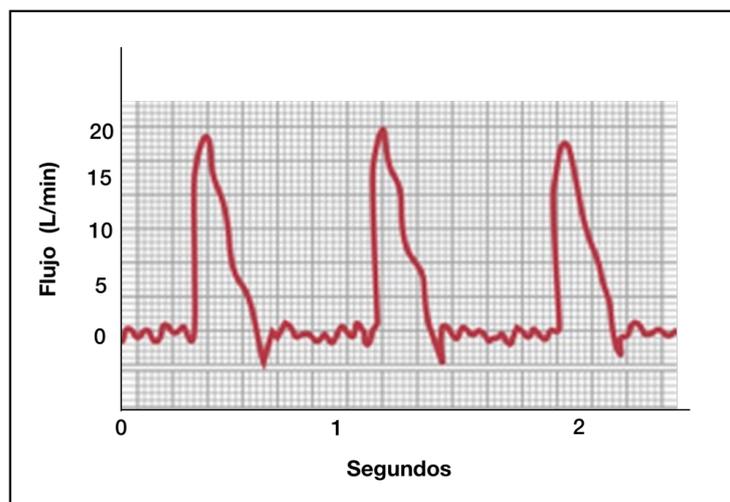


Ilustración 16. Gasto cardíaco pulsátil medido por un flujómetro electromagnético o ultrasónico. Se muestra un registro obtenido en un perro del flujo sanguíneo en la raíz de la aorta; este registro se realizó utilizando un flujómetro electromagnético. Se demuestra que el flujo sanguíneo aumenta rápidamente hasta un máximo durante la sístole y después, al terminar la sístole, se invierte durante una fracción de segundo. Esta inversión del flujo provoca el cierre de la válvula aórtica y el retorno del flujo a cero.

1.4.2 Métodos Indirectos invasivos.

En el ser humano, el gasto cardíaco se mide mediante métodos indirectos que no requieren la canulación de los grandes vasos que entran al corazón. Existen diversos métodos, entre ellos:

1.4.2.1 Método de Fick.

Este método se basa en el principio de conservación de la masa que explica que la absorción ó producción de una sustancia para un determinado órgano es el producto del flujo sanguíneo para cada órgano multiplicado por la diferencia de concentración arteriovenosa. (59)

La aplicación clínica de este principio explica cada litro de sangre que atraviesa los pulmones absorbe 40 ml de oxígeno y por tanto por cada minuto la cantidad de flujo sanguíneo que atraviesa los pulmones es de 5 l, que sería el GC.

$$GC (L/min) = O_2 \text{ absorbido por minuto por los pulmones (ml/min)} / \text{Diferencia arteriovenosa de } O_2 \text{ (ml/L de sangre)}$$

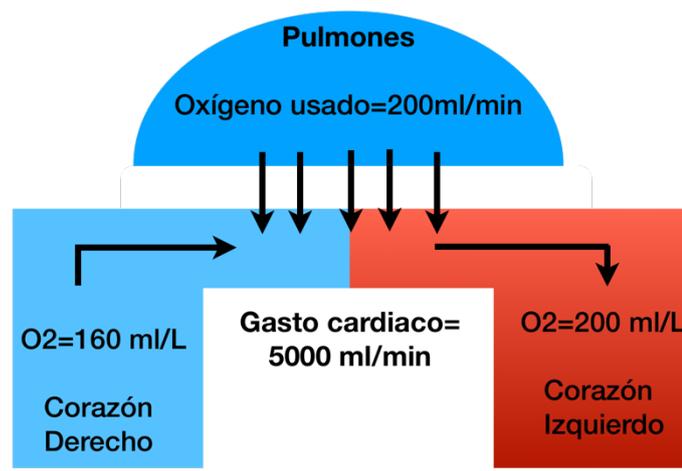


Ilustración 17. Principio de Fick.

1.4.2.2 Método de dilución de indicadores

Este método consiste en introducir una pequeña cantidad de un indicador (colorante), en una vena sistémica grande o en la aurícula derecha. Al atravesar la circulación la concentración del colorante se registra a nivel arterial periférico obteniéndose una curva (ilustración 18).

El GC se obtendrá mediante la siguiente fórmula:

$$GC = (\text{Miligramos de colorante inyectado} \times 60) / [(\text{concentración media de colorante} \times \text{ml de sangre en la curva}) \times (\text{duración de la curva en segundos})]$$

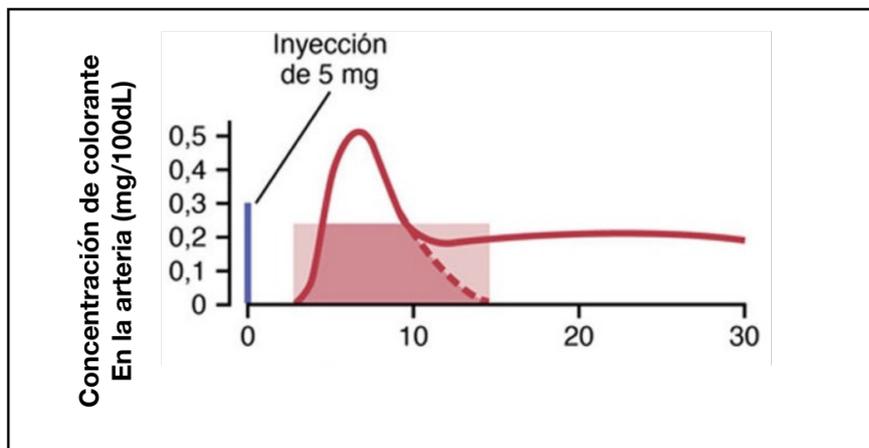


Ilustración 18. Método de dilución de indicadores. Tras inyectar 5 mg de colorante se genera una curva de tiempo-concentración, el área bajo la curva representa la concentración de colorante en toda la curva. En la ilustración podemos ver como la concentración media de colorante fue de 0,25 mg/dl de sangre y la duración de este valor medio fue de 12 s. Entonces para transportar los 5 mg de colorante a través del corazón y los pulmones en 12 s, tendrían que haber pasado en total 20 porciones cada 10 ml de sangre a través del corazón durante los 12 s, lo que equivaldría a un gasto cardíaco de 2 l/12 s o 10 l/min.

1.4.2.3 Método de termodilución transcardiaca

Para estimar el GC utiliza el cambio de temperatura que registra un líquido frío (10 cc de solución fisiológica) tras ser inyectado a una temperatura conocida (menor de 10°C) por el extremo proximal del catéter (situado en la AD). El líquido se mezcla con la sangre produciendo un cambio de temperatura de la sangre que es detectado en un termistor situado en el extremo distal del catéter (situado en la arteria pulmonar). (6) Este cambio de temperatura genera una curva de tiempo y temperatura. El tiempo se representa en el eje horizontal y la temperatura en el vertical. El cálculo del GC se realiza en base a la ecuación de Stewart-Hamilton modificada.

$$\text{GC} : \text{cantidad de trazador} / \int_0^{\infty} \text{concentración de trazador} \times dT$$

Presenta limitaciones en la medición relacionadas con la técnica: la temperatura o el volumen inyectado, el momento durante la respiración, la rapidez de la inyección, la presencia de shunts y anomalías cardiovasculares. Así mismo existen complicaciones relacionadas a su invasividad que han limitado su utilización como son la presencia de infecciones asociadas, arritmias o trombosis.(60) Su uso en la actualidad se encuentra más restringido a pacientes con fallo cardíaco o hipertensión pulmonar que requiere de monitoreo para el control de la terapia con vasodilatadores pulmonares.(61)

1.4.2.4 Método de termodilución transpulmonar

Utiliza el principio del cálculo del GC por termodilución pero a nivel pulmonar. Esta técnica ha demostrado una alta correlación y precisión al compararla con la termodilución por CAP evitando sus complicaciones. (62,63) Si bien se considera menos invasiva que el CAP, no deja de ser invasiva al requerir de la colocación de un catéter venoso central y arterial.

Esta técnica ha sido validada por los sistemas PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Germany) and EV1000/VolumeView (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) para la calibración intermitente de sus monitores de GC continuo basados en la onda del pulso. Permite obtener una información continua de múltiples variables como: variación de la presión del pulso (VPP), variación del volumen sistólico (VVS), Agua extra vascular pulmonar (ELWI), índice de permeabilidad (PVIP), Volumen global telediastólico (GEDV), fracción de eyección global (GEF). A pesar de sus ventajas también presenta algunas limitaciones, entre ellas: Interferencias o recirculación al administrarse el suero por catéteres venosos cercanos al catéter arterial ó de depuración extracorpórea, la presencia de shunts intracardiacos o intrapulmonares.

1.4.2.5 Método de dilución de Litio o litio dilución transpulmonar

Se basa en la utilización del litio como indicador, ya que este no se encuentra en el torrente sanguíneo (excepto personas en tratamiento con sales de litio) así pequeñas cantidades pueden producir una señal suficiente para el cálculo del GC sin producir riesgo tóxico o actividad terapéutica.(64) así mismo, ha demostrado una correlación y precisión similar al CAP en pacientes críticos. (65,66) Presenta limitaciones para su uso: pacientes que reciban sales de litio como tratamiento crónico, uso de relajantes neuromusculares no despolarizante, shunts intracardiacos ó gestantes.

1.4.2.6 Método de análisis de la curva de presión arterial

Este concepto explica que el contorno de la onda de presión arterial es proporcional al volumen sistólico.(67) Los volúmenes sólo son iguales cuando se promedian a lo largo del

ciclo cardiaco. El volumen sistólico total (VS) debe ser igual al flujo en sístole (Qs) más el flujo en diástole (Qd). Qd es proporcional a la diferencia entre la presión en la aorta y la presión en los lechos arteriales. Esto se describe como la presión media de distensión telesistólica (Pmd). Por lo tanto, $Qd = k \times Pmd$, donde k es una constante de proporcionalidad que depende de las propiedades de resistencia y distensibilidad descritas anteriormente. Como la resistencia periférica no debería cambiar durante un ciclo cardiaco simple, los valores de Qs y Qd serían proporcionales a As y Ad, respectivamente. Por lo tanto,

$$VS = k \times Pmd (1 + As/Ad)$$

Este modelo depende del valor de K, el cual tendrá que ser determinado mediante una calibración con otra forma de medir el VS como Doppler, termodilución o normogramas basados en parámetros antropométricos (edad, sexo, talla y peso).

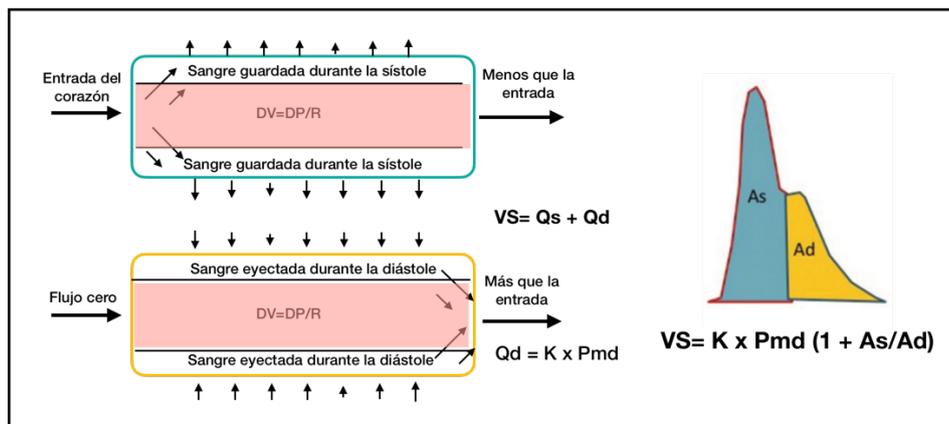


Ilustración 19. Modelo el análisis de la presión del pulso para el cálculo del volumen sistólico usando la onda de presión arterial. DV: diferencia de volumen, DP: diferencia de presiones, R: resistencia, VS: volumen sistólico, Qs: flujo sistólico, Qd: flujo diastólico, K: constante, Pmd: presión media de distensión telediastólica, As: área sistólica, Ad: área diastólica. Modificado de Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. Ann Card Anaesth. 2019 Jan-Mar;22(1):6-17. (70)

Posteriormente se describe el principio del análisis de la presión del pulso por Erlanger y Hooker en 1904 a partir del cual se utiliza el análisis de la presión del pulso aórtico-arterial para calcular el VS. (68-70)

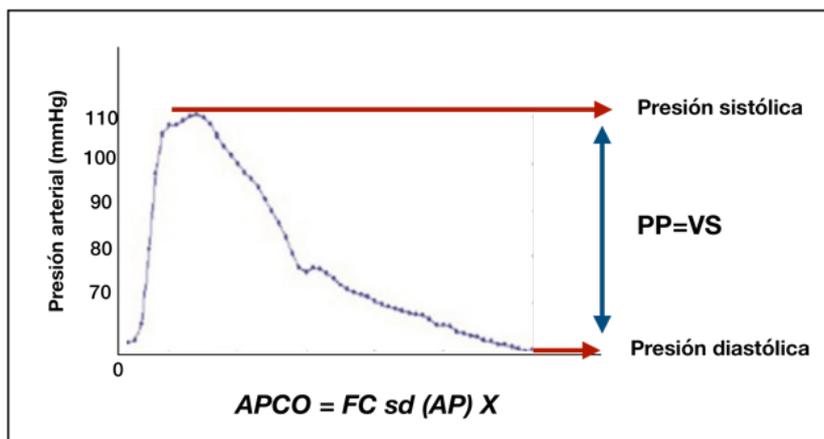


Ilustración 20. Análisis de la potencia del pulso. FC: frecuencia cardíaca, Sd(AP): desviación standard de la presión arterial, X: compensación de la compliance vascular, datos biométricos y cambios dinámicos estimados. Modificado de Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. Ann Card Anaesth. 2019 Jan-Mar;22(1):6-17. (70)

En la actualidad El PiCCOplus monitor (Pulsion Medical Systems, Germany) utiliza en análisis de la porción sistólica de la curva arterial y requiere de una calibración manual. El LidCO rapid system (LidCO Ltd., UK) utiliza el análisis de la potencia del pulso y el FloTrac/Vigileo® (Edwards Lifescience, Irvine, CA, Estados Unidos), utilizan los componentes habituales de FC y VS para el cálculo del GC, pero sustituyendo la frecuencia cardíaca por la frecuencia de pulso. Esta técnica ha mostrado una buena correlación con

métodos standard de evaluación del GC (termodilución transcardiaca o transpulmonar) siempre que haya condiciones de estabilidad del ritmo cardiaco y el patrón respiratorio. (71-72). Existen limitaciones para su uso como: la distensibilidad arterial alterada, estados de vasoconstricción periférica grave, alteraciones del ritmo o valvulares.

1.4.3 Métodos indirectos No Invasivos

1.4.3.1 Bioimpedancia y biorreactancia eléctrica torácica.

Se basa en la extrapolación del VS a partir de variaciones en la Bioimpedancia transtorácica que se generan al utilizar una corriente alterna de alta frecuencia y baja amplitud de forma sincrónica con el ciclo cardiaco. (73,74) El GC es estimado de forma continua a partir de señales eléctricas recibidas desde electrodos colocados en la piel. Presenta limitaciones ante la presencia interferencias eléctricas, arritmias, shunts anatómicos, presencia de derrame pericárdico o pleural, cuerpos extraños en el tórax y edema pulmonar.(75) o está validada para su uso en pacientes críticos.

1.4.3.2 Tecnología Doppler

Su uso se ha extendido en diversos entornos médicos, especialmente en las unidades de cuidados intensivos debido a su naturaleza no invasiva que permite una evaluación a pie de cama inmediata para el diagnóstico y toma de decisiones. (76) La técnica de estimación del GC se fundamenta en la utilización de la ley de Doppler y consiste en la emisión de un haz de ultrasonido a partir de una sonda, en un rango de 2-10MHz. El haz se refleja y tiene un desplazamiento de frecuencia que depende de la velocidad de los glóbulos rojos a nivel de la aorta descendente. La ley de Doppler expresa la relación matemática que existe entre el

cambio de frecuencia del sonido producida cuando el emisor y/o receptor se encuentran en movimiento relativo. La fórmula es la siguiente:

$$Df = (2 \times ft \times v/c) \times \cos$$

Df= cambio de frecuencia detectado, ft= frecuencia original transmitida, v= velocidad relativa entre emisor y receptor, c= velocidad del sonido en el medio (en los tejidos humanos blandos es en promedio 1.540m/s) y cos= ángulo de incidencia entre emisor y receptor.

En la práctica clínica, un haz de ultrasonido de un ft conocida a nivel cardiaco-vascular (TSVI o aorta descendente) chocarían con los eritrocitos en movimiento y al regresar serían detectados a una frecuencia distinta con la que fueron enviados. De tal manera que se podrá calcular la Df. Entendiendo que conocemos el c y el de cos del ángulo es fijo (se acepta un máximo de hasta 30° de angulación) la variable que quedaría por conocer es v que se podrá despejar

$$v = Df \times c/2 \times ft \times \cos$$

El resultado de v será la velocidad de movimiento de los eritrocitos y por ello lo será del flujo sanguíneo. Para calcular dicha velocidad, se genera una curva a lo largo del ciclo cardiaco, la integral bajo el área de la curva nos dará como resultado la integral velocidad tiempo o IVT, que finalmente nos permitirá calcular el VS.

Se asume que el punto donde se calcular la velocidad tiene una característica habitualmente circunferencial en el sistema cardiovascular, esto nos permitiría calcular el área de sección transversal (AST)

$$AST = \Pi \times r^2$$

$$VS (cm^3) = AST (cm^2) \times IVT (cm)$$

$$GC = VS (cm^3) \times FC (min^{-1})$$

La estimación del GC mediante técnica Doppler puede realizarse de forma ciega o mediante ecografía. La utilización de una sonda Doppler ciega sobre diferentes áreas torácicas se conoce como Doppler transtorácico, siendo el USCOM-1A (Pty Ltd., Coffs Harbour, NSW, Australia) el sistema más utilizado en la actualidad. Esta técnica no ha sido validada en situaciones de inestabilidad hemodinámica o en el contexto del paciente crítico, sobretodo en situaciones de GC elevado. A pesar de ello esta técnica no ha demostrado una adecuada concordancia en comparación con el CAP sobre todo en situaciones de gasto cardiaco elevado.

La estimación del GC mediante ecocardiografía puede realizarse por métodos volumétricos o mediante tecnología Doppler. (77) Sin embargo, es la técnica Doppler realizada a nivel del TSVI la que ha mostrado una mejor concordancia y precisión para el cálculo del GC al compararse con métodos estándar como la termodilución transcardiaca en diferentes entornos clínicos, entre ellos en pacientes críticos. (20) Estos cálculos se pueden realizar por vía transtorácica como transesofágica.

Una de sus principales ventajas en el paciente crítico en shock es que permite tener una visión muy amplia del estado cardiovascular de los pacientes, con la posibilidad de evaluar además del GC, la función sistólica de ambos ventrículos por separado, la función diastólica, la presencia de disfunciones valvulares, alteraciones en el TSVI y del pericardio. Presenta algunas limitaciones como ser una técnica que requiere un período de formación más o menos prolongado en función de cuáles sean los objetivos que tiene que dominar el explorador, es dependiente de la imagen y no es continua. En el caso de la medición del GC está limitada ante la presencia de alteraciones valvulares severas.

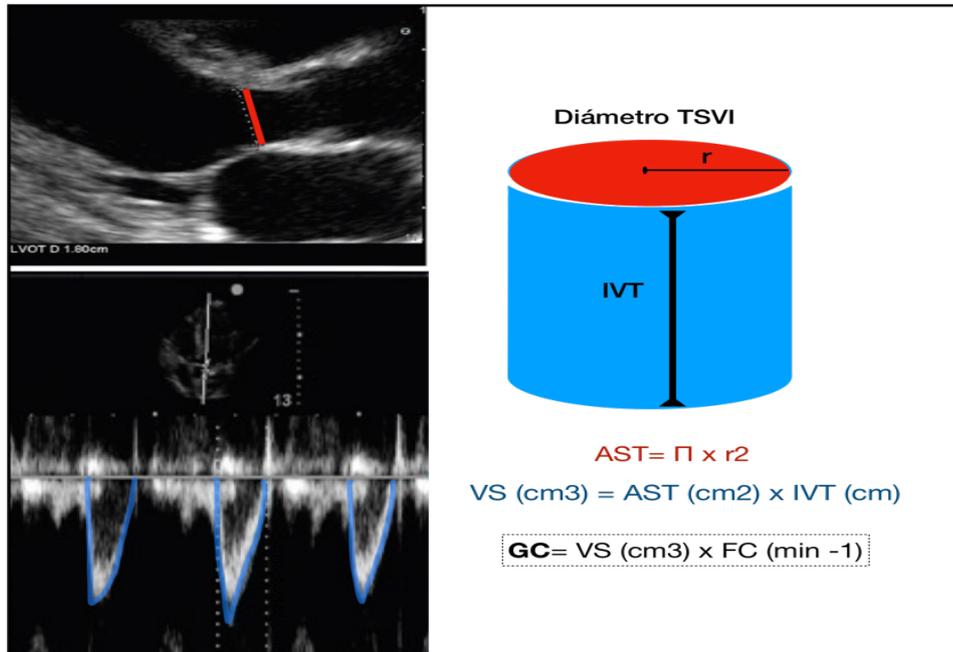


Ilustración 21. Cálculo del gasto cardiaco mediante ecocardiografía. El cálculo del área de sección transversal (AST) es calculado a partir del diámetro del tracto de salida de ventrículo izquierdo (dTSVI). La integral de la velocidad tiempo (IVT) es calculadas a partir del área bajo la curva del flujo Doppler. El gasto cardiaco (GC) representará el producto de $AST \times IVT \times FC$. Donde FC es la frecuencia cardiaca.

TÉCNICAS	VENTAJAS	DESVENTAJAS	OTRAS VARIABLES
TERMODILUCIÓN TRANSCARDIACA	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica de referencia en pacientes críticos. - Da información sobre variables de flujo, presiones intracardiacas, presión de arteria pulmonar y saturación venosa mixta (SvO₂). - Indicado en la evaluación y seguimiento de pacientes con fallo cardiaco y/o hipertensión pulmonar. 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasividad (Requiere de colocación de un catéter en arteria pulmonar) - Complicaciones relacionadas a la colocación del catéter (arritmias, trombosis e infecciones). - No indicada en anomalías cardiovasculares ó shunts. 	PVC, PAP, PAPO
TERMODILUCIÓN TRANSPULMONAR	<ul style="list-style-type: none"> - Técnica ampliamente validada en paciente crítico. - Menos invasiva. - Información continua de múltiples variables. - Medición de volúmenes. - Medidas de edema pulmonar y permeabilidad. - Medidas de la función global sistólica. 	<ul style="list-style-type: none"> - No deja de ser Invasivo (requiere de accesos vasculares centrales y arteriales) - Requiere calibración en situaciones de inestabilidad - No indicado en presencia de shunts - Puede dar interferencias en caso de recirculación. 	PVC, VPP, VVS, GEDV, EVLW, PVIP, GEF.
LITIODILUCION	<ul style="list-style-type: none"> - Validada para su uso en paciente crítico. - Poco invasivo. - Puede utilizar cualquier vía venosa o arteria. - Información continua de múltiples variables. 	<ul style="list-style-type: none"> - No deja de ser invasivo - Interferencia con sales de litio y relajantes neuromusculares no despolarizasteis - limitaciones de uso en Shunts intracardiacos. - Limitación en gestantes. 	VVP, VVS.
CURVA DE PRESIÓN ARTERIAL	<ul style="list-style-type: none"> - Mínimamente invasivo. - Permite una monitorización continuo - No requiere de calibración externa en condiciones de estabilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> - No validado en situaciones de inestabilidad cardiovascular. - Limitación en: arritmias, alteraciones valvulares graves, amortiguación de la onda del pulso - No validado con dispositivos de asistencia ventricular o balón de contrapulsación intraaórtico. 	VVS
BIOIMPEDANCIA-BIORREACTANCIA	<ul style="list-style-type: none"> - No invasivo 	<ul style="list-style-type: none"> - No validado para paciente crítico ó quirúrgico grave. - Susceptible a cambios ambientales: artefactos, interferencias eléctricas, arritmias, derrame pericárdico ó pleural, edema pulmonar. - Limitación en alteraciones valvulares graves ó shunts intracardiacos. 	
ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER	<ul style="list-style-type: none"> - No invasivo, fácil transporte y rápido para realizar. - Evaluación amplia del estado cardiovascular en paciente crítico: causas del shock, alteraciones valvulares, función sistólica de ambos ventrículos por separado, función diastólica, presiones de llenado cardiacas, estado del pericardio. - Identifica causas de error de la termodilución: valvulopatía severa, obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación intermitente, no continua. - Depende de la calidad de imagen - Limitada la estimación del GC si existe afectaciones valvulares aórticos severas ó alteraciones del tracto de salida - Requiere un período de formación más o menos prolongado de acuerdo a las competencia. 	FEVI, E/e, TAPSE, MAPSE, vVCI

Tabla 2. Principales ventajas y desventajas de los diversos métodos de medición del gasto cardiaco. **PVC** presión venosa central, **PAP** presión de arteria pulmonar, **PAPO** presión de oclusión a arteria pulmonar, **VPP** variación de la presión del pulso, **VSS** variación del volumen sistólico, **EVLW** agua extra vascular pulmonar, **PVIP** índice de permeabilidad pulmonar, **GEF** fracción de eyección global, **FEVI** fracción de eyección del ventrículo izquierdo, **TAPSE** excursión del anillo tricuspídeo, **MAPSE** excursión del anillo mitral, **vVCI** variación de la vena cava inferior.

2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

El shock es un estado de fallo circulatorio generalizado que representa la principal causa de muerte de los pacientes críticos. En esta situación la evaluación y el monitoreo del gasto cardiaco es imprescindible, pues permite la identificación del mecanismo subyacente, la selección de la terapia a utilizar y la evaluación de la respuesta a dicha terapia.

La tesis planteada se sustenta en la necesidad de encontrar una herramienta para la evaluación del gasto cardiaco no invasiva, precoz, suficientemente precisa y al mismo tiempo simple de realizar a pie de cama en el paciente crítico. Por esta razón, esta investigación evaluó a la ecocardiografía Doppler como una técnica novedosa que, a pesar de cumplir la mayoría de estos requisitos, llamativamente tenía escasa literatura sobre su utilidad en el campo de la medicina Intensiva. En este sentido pensamos que los resultados podrían tener una gran repercusión en el manejo diario de nuestros pacientes, en términos de mejoría del estado circulatorio con normalización de los fallos orgánicos, evitando la necesidad de métodos de monitorización invasivos. Todo ello podría traducirse en mejoría de la morbimortalidad de los pacientes.

3. HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL

En el paciente crítico en situación de fallo circulatorio es indispensable la evaluación del gasto cardiaco. Tradicionalmente esta se realiza mediante métodos invasivos como la termodilución transcardiaca o transpulmonar. La utilización de métodos no invasivos en pacientes críticos carece de suficiente evidencia en la literatura. Por ello es indispensable validar la precisión de métodos no invasivos como la ecocardiografía Doppler.

4. OBJETIVOS

Para la evaluación de la hipótesis expuesta se han realizado dos estudios científicos, uno de ellos publicado y el otro en proceso de publicación en revistas científicas del ámbito de la medicina intensiva.

4.1 Objetivo principal.

El objetivo principal fue evaluar la correlación y precisión de la ecocardiografía con Doppler pulsado (GC-PWD) para la estimación del gasto cardiaco al compararla con el gasto cardiaco medido por catéter de arteria pulmonar (GC-CAP) así como su correlación con la distancia minuto en pacientes en shock.

4.2 Objetivos secundarios.

Los objetivos secundarios de la presente tesis fueron:

- Evaluar si intensivistas con entrenamiento básico en ecocardiografía con Doppler pulsado pueden evaluar de forma fiable el gasto cardiaco.
- Evaluar la fiabilidad interobservador del gasto cardiaco medido mediante ecocardiografía con Doppler pulsado.
- Identificar los factores asociados a la dificultad de obtener mediciones adecuadas.
- Evaluar si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tiene relación con esta correlación entre variables.

5. METODOLOGIA.

5.1 Primer estudio

5.1.1 Diseño del estudio

Estudio observacional llevado a cabo en una UCI médica de 30 camas en España. El estudio se realizó durante el período de mayo de 2013 a mayo de 2015.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona (referencia de aprobación IRB # 88/2013). Se consideró que presentaba un riesgo mínimo para los sujetos y se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto o sus parientes más cercanos.

5.1.2 Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en la UCI que requerían de monitorización hemodinámica.
- Mayores de 18 años.
- Portadores de un catéter de arteria pulmonar.
- Imágenes adquiridas por ecocardiografía de suficiente calidad para ser interpretadas.

5.1.3. Criterios de exclusión:

- Cardiopatía congénita.
- Regurgitación tricuspídea grave.
- Regurgitación aórtica grave.
- Estenosis aórtica.
- Embarazo.

- Fibrilación auricular.

5.1.4. Entrenamiento

Antes del inicio del estudio, se formó a tres intensivistas para medición del GC mediante ecocardiografía Doppler.

La formación consistió en un curso que incluía 10 h de teoría y 4 h de instrucción práctica en adquisición de imágenes de alta calidad en las ventanas paraesternal y apical de 5 cámaras. Además, también incluyó 10 h de teoría y 6 h de instrucción práctica en utilización de software para la medición del diámetro del tracto de salida ventricular izquierdo (dTSVI) y la integral de tiempo de velocidad del tracto de salida ventricular izquierdo (IVT).

5.1.5. Obtención de datos y mediciones

Los sujetos fueron reclutados durante las primeras 24 h de ser monitorizados con un CAP, la decisión de insertar un CAP fue establecida a discreción del médico tratante.

Se registraron los siguientes datos:

- Datos demográficos: edad, sexo, talla, peso, antecedentes y diagnóstico de ingreso.
- Parámetros hemodinámicos generales: Tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), tensión arterial media (TAM), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC), dosis de drogas vasoactivas o inotropas.
- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II) (78), Sequential Organ-Failure (SOFA) score (79) al ingreso.

- Parámetros hemodinámicos derivados de CAP: Presión de enclavamiento pulmonar (PCP), Presión de arterial pulmonar (PAP), Gasto cardiaco (GC), índice cardiaco (IC).
- Parámetros respiratorios: volumen tidal, presión positiva al final de la espiración (PEEP).
- Mediciones ecocardiográficas: frecuencia cardiaca mediante EKG, diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (dT_{SVI}), la integral del volumen tiempo (IVT), GC, IC.
- Parámetros analíticos: lactato, saturación venosa central (SvO₂), saturación mixta de oxígeno (ScO₂), GAP de CO₂.
- Otros: necesidad de soporte Vasoactivo, inotropo o uso de terapia de sustitución renal.

Para el cálculo del GC-PWD se utilizaron:

- El valor máximo de tres mediciones del dT_{SVI} y la media de tres valores de IVT.(80)
- El dT_{SVI} se midió desde una vista de eje largo paraesternal. La distancia desde el borde interno del TSVI se midió en una línea paralela al anillo aórtico desde la base del anillo aórtico desde la base de la cúspide coronaria de la válvula aórtica derecha hasta la base de la cúspide no coronaria. (Ilustración 22).
- El IVT se midió obteniendo una vista apical 5-cámaras y a continuación se colocó el cursor Doppler de onda pulsada en el TSVI por debajo del anillo de la válvula aórtica. (Ilustración 23).
- El IVT fue medido en el mismo tiempo del ciclo respiratorio, idealmente al final de la espiración.

- La señal Doppler se trazó utilizando un software cardíaco para calcular el IVT, y una media de tres mediciones fueron utilizadas.
- La FC se calculó utilizando el software cardíaco y no mediante exploración física o telemetría.
- Posteriormente para estimar el GC-PWD se utilizó la siguiente fórmula:

$$GC-PWD = \text{Volumen sistólico (VS)} \times FC,$$

$$\text{Donde } VS = [(3.1416) \times (dT_{SVI}/2)^2] \times IVT.$$

- El GC-PAC se realizó con un CAP estándar de cuatro lúmenes con punta de balón de 7 pulgadas modelo 131HF7 (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA, EE.UU.) conectado a un monitor médico LCD de gasto cardíaco modelo MOLVL 150-05 (General Electrics, Milwaukee, Wisconsin).
- Las mediciones de PAC-CO se obtuvieron inyectando 10 ml de solución salina fría al 0,9 durante todo el ciclo respiratorio. Se realizaron 3 mediciones y se promediaron los resultados. (81)
- Todas las mediciones de PWD-CO y PAC-CO se obtuvieron en un máximo de 1 hora. Los intensivistas que realizaron la termodilución (GC-PAC) estuvieron ciegos a las mediciones del GC-PWD y viceversa.



Ilustración 22. Medición del diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (dTSVI) desde la vista paraesternal eje largo.

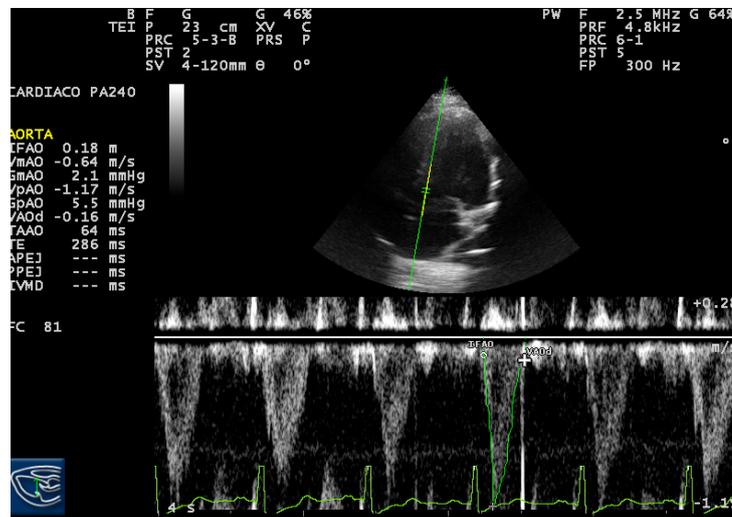


Ilustración 23. Medición del Integral volumen tiempo (IVT) desde la vista apical de 5 cámaras.

5.1.6. Protocolo del estudio

Las mediciones del GC fueron obtenidas de forma independiente de los médicos responsables y los investigadores no modificaron el tratamiento médico de los pacientes.

Todas las mediciones ecocardiografías se realizaron con un sistema de ultrasonidos cardiovascular Esaote MyLab 30 GOLD cardiovascular Esaote MyLab 30 GOLD (Esaote, Ginebra, Italia) equipado con un transductor phased-array de 3,5 MHz. de 3,5 MHz.

Una vez ingresado en el estudio el paciente se evaluó la interpretabilidad de las imágenes mediante una escala de estandarizada. (82) Luego, tres intensivistas realizaron mediciones secuenciales, independientes y ciegas del GC-PWD. Posteriormente se realizó el GC-CAP Las imágenes ecocardiográficas obtenidas se almacenaron en formato digital y se analizaron de forma independiente por dos investigadores.

5.1.7 Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo. Se comprobó la distribución normal de las variables del estudio mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables discretas fueron expresadas como recuentos y porcentajes y las variables continuas como medias con desviaciones (DE) o como medianas con rangos intercuartílico (percentiles 25-75). Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y la prueba t de Student. o la prueba U de Mann-Whitney, según procediera. Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. Se consideró que la medición del GC- CAPO era la medición de referencia para la comparación. Las mediciones del GC-PWD se compararon con las mediciones del GC-CAP para cada punto temporal individual. Las comparaciones entre estas mediciones se realizaron mediante la técnica lineal descrita por

Bland y Altman. (83) Definimos un nivel clínicamente aceptable de concordancia entre las dos técnicas cuando el porcentaje de error fue inferior al 30%, según lo descrito por Critchley y Critchley.(84) Este punto de corte se basa en la suposición de que un nuevo dispositivo destinado a monitorizar el GC debe tener un nivel de precisión similar al de la técnica que en este caso es el CAP. (85) Las diferencias medias entre las dos técnicas (sesgo), la desviación estándar (DE), la precisión y el porcentaje de error (PE), junto con el 95% de los límites de concordancia (LOA) fueron determinadas para ambas técnicas. Se calculó el PE entre las dos técnicas se calculó mediante la siguiente ecuación

$$PE = \text{raíz cuadrada } [(precisión\ CAP)^2 + (precisión\ PWD)^2].$$

También se calculó el coeficiente de variación (CV) y el coeficiente de error (CE) para ambas técnicas y entre ellas. La variabilidad intraobservador e interobservador se evaluó mediante el coeficiente de correlación intraclass (CIC) y se organizó según la escala kappa de Fleiss (índice de Fleiss). Un CIC superior a 0,6 se consideró aceptable. Los datos se analizaron con el programa SPSS Statistics for windows versión 15.0 (IBM corp. Armonk, NY, EE.UU.).

5.2 Segundo estudio

5.2.1 Diseño del estudio

Este estudio prospectivo y observacional llevado a cabo en un período de 2 años, de noviembre de 2019 a octubre de 2021 en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de 30 camas en un hospital universitario (Tarragona, España).

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario Joan XXIII (Ref. CEIM: 130/2019), y se consideró que el estudio tenía un riesgo mínimo para los sujetos. Se obtuvo el consentimiento informado de cada sujeto o de su familiar más cercano.

5.2.2 Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de shock de cualquier etiología.
- Necesidad de monitoreo hemodinámico de acuerdo a protocolos de la unidad y las guías europeas de Medicina Intensiva. (2)

5.2.3 Criterios de exclusión:

- Historial de enfermedad cardíaca congénita.
- Regurgitación tricuspídea severa
- Regurgitación aórtica severa
- Estenosis aórtica
- Embarazo
- Fibrilación aórtica
- Imposibilidad de adquirir ventanas ecográficas de buena calidad.

5.2.4 Definiciones.

Shock fue definido como:

- presión arterial sistólica (PAS) <90mmhg o presión arterial media (PAM) <70mmhg o disminución de ≥ 40 mmHg del basal, asociada a evidencia de hipoperfusión tisular:
- Mala perfusión periférica (piel fría, livideces, relleno capilar endentecido > 2seg)
- Oliguria: diuresis <0,5mL/Kg/h
- Alteración del estado mental (desorientación, confusión)
- Lactato > 2mEq/L
- Necesidad de soporte vasoactivo.

5.2.5 Protocolo de estudio y mediciones

Los sujetos fueron reclutados durante las primeras 24 horas tras su ingreso en la UCI. Se recogieron los siguientes datos:

- Datos demográficos: edad, sexo, talla, peso, antecedentes y diagnóstico de ingreso.
- Parámetros hemodinámicos generales: Tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), tensión arterial media (TAM), frecuencia cardíaca (FC), presión venosa central (PVC), dosis de drogas vasoactivas o inotropas y valores de lactato.
- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score (APACHE II) (85), Sequential Organ-Failure (SOFA) score (86) al ingreso.
- Mediciones ecocardiográficas: frecuencia cardíaca mediante EKG, diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (dTSVI), la integral del volumen tiempo (IVT), GC, IC, DM.
- Otros: necesidad de soporte Vasoactivo o inotropo, ventilación mecánica o uso de terapia de sustitución renal.

5.2.6 Obtención de mediciones por ecocardiografía.

Todas las mediciones ecocardiográficas se realizaron con un sistema de ultrasonidos Phillips Sparq (Royal Phillips Electronics, Phillips Ultrasound, Bothell, EE.UU.), equipado con un transductor phased-array de 3,5 MHz.

Las mediciones fueron realizadas por intensivistas con experiencia en la realización de estudios ecocardiográficos rutinarios en pacientes críticos. Todas las imágenes ecográficas obtenidas se almacenaron en formato digital.

Una vez reclutado el sujeto, se realizaron mediciones ecocardiográficas en las primeras 24 horas y posteriormente en al menos dos ocasiones más durante la primera semana de estancia en la UCI.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se calculó mediante el método monopiano o biplano de discos a partir de vistas apicales de dos y cuatro cámaras.

El GC-PWD se calculó utilizando el valor medio de tres mediciones del dTSVI y la media de tres valores del IVT. Para el cálculo se utilizó la siguiente fórmula

$$GC = \text{Volumen sistólico (VS)} \times FC, \text{ donde}$$

$$VS = [(3,1416) \times (dTSVI/2)^2] \times IVT$$

El dTSVI se obtuvo a partir de una vista de eje largo paraesternal (Ilustración 24), donde se tomó la distancia entre el borde interno y el borde externo del TSVI, trazándose una línea paralela al anillo aórtico desde la base de la cúspide coronaria de la válvula aórtica derecha hasta la base de la cúspide no coronaria.

El ITV se midió obteniendo una vista apical de 5 cámaras y colocando a continuación el cursor Doppler de onda pulsada en el TSVI por debajo del anillo de la válvula aórtica (Ilustración 25.).

El ITV se midió en el mismo momento del ciclo respiratorio, idealmente al final de la espiración. La señal Doppler se trazó utilizando software cardíaco para calcular el IVT y la FC se calculó utilizando un software cardíaco de ultrasonidos y no mediante exploración física o telemetría.

La DM se calculó a partir de la fórmula: $ITV \times FC$

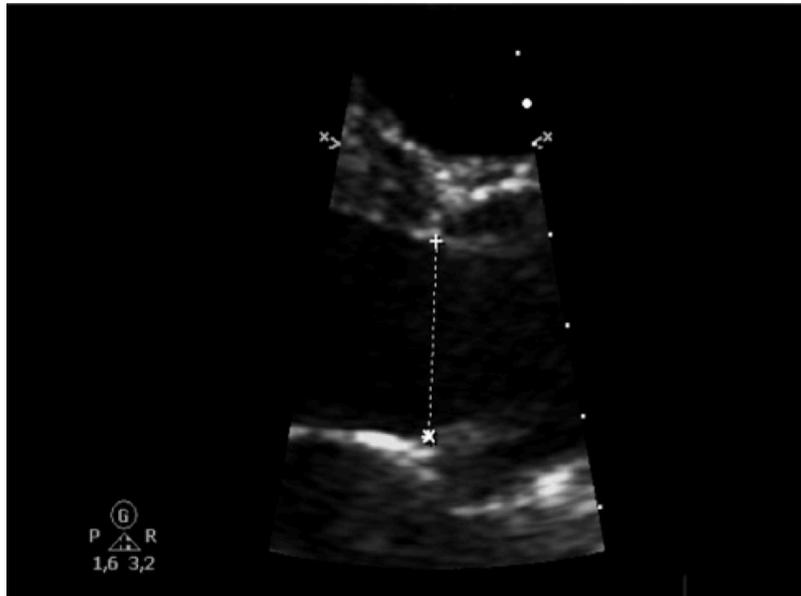


Ilustración 24. Cálculo del Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de la vista paraesternal eje largo.

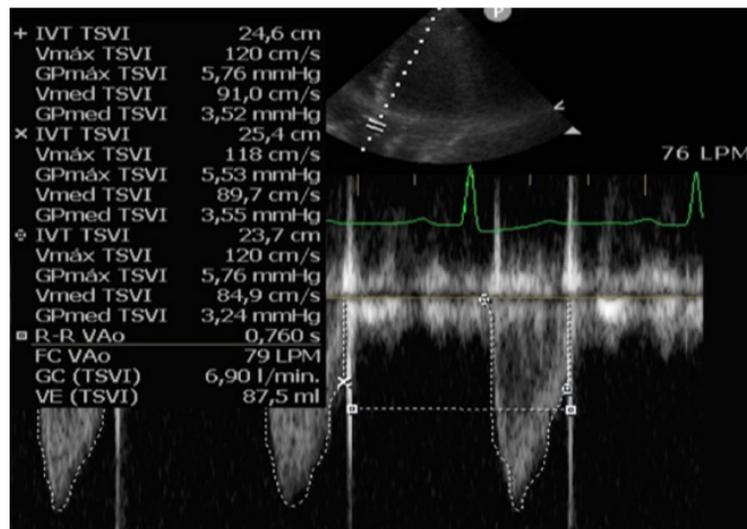


Ilustración 25. Cálculo de la integral de la velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo a partir de una vista paraesternal eje largo.

5.2.7 Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de los datos se comprobó mediante una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se presentaron como número (porcentaje) para las variables categóricas, mediana [intervalo intercuartílico (IQR)] para las variables no paramétricas y media y desviación estándar para las variables paramétricas. EL GC-PWD se correlacionó con la DM mediante regresión lineal. El GC se cuantificó a partir de la DM (GC-DM) utilizando previamente la ecuación definida por regresión lineal. También se utilizó el análisis de Bland-Altman para evaluar el nivel de concordancia entre GC-DM y GC-PWD. El porcentaje de error (PE) se utilizó para evaluar la concordancia entre las dos técnicas y para ello se utilizó la siguiente ecuación:

$$PE_{PAC-PWD} = \sqrt{[(precisión\ PAC)^2 + (precisión\ PWD)^2]}.$$

Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics para Windows, versión 24.0. El umbral de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

6. RESULTADOS.

6.2 Primer estudio

6.2.1 Características generales de la población.

En este estudio se evaluó a un total de 42 pacientes críticos. De ellos, 14 pacientes (33,3%) fueron excluidos debido a la imposibilidad de adquirir imágenes de alta calidad tanto de la vista paraesternal de eje largo para medir el TSVId como de la vista apical de 5 cámaras para medir el IVT. Otros ocho pacientes (19%) fueron excluidos debido a fibrilación auricular (n = 5), valvulopatía aórtica (n = 2) o dificultades técnicas para obtener la medición de la PAC-CO (n = 1). Se analizaron en total los datos de 20 sujetos [edad media 67 (\pm 14) años, 70% varones]. Las características basales de la población de estudio se muestran en la Tabla 3. Siendo, el diagnóstico más frecuente de ingreso en la UCI fue shock séptico (45%). La mayoría de los pacientes recibieron ventilación mecánica (90%) y vasopresores (80%).

En comparación con los pacientes incluidos, los excluidos presentaban una frecuencia cardíaca más rápida y necesitaban dosis más altas de noradrenalina. Las variables asociadas con la incapacidad de adquirir vistas ecocardiográficas de alta calidad fueron el uso de abdominal dressing ($p=0,043$) y la presencia de volúmenes corrientes elevados ($p=0,008$) (Tabla 4).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de la población de estudio

Características	Número de pacientes (%)
<i>Demográficos</i>	
Edad, años*	67 (±14)
Sexo-masculino, n (%)	14 (70)
Tiempo de admisión UCI, days*	6 (±6)
<i>Diagnóstico primario, n (%)</i>	
Shock séptico	9 (45)
Insuficiencia respiratoria	2 (10)
Quirúrgico	2 (10)
Trauma	1 (5)
Otros	6 (30)
<i>Diagnósticos secundarios, n (%)</i>	
DM	8 (40)
Cirrosis hepática	2 (10)
EPOC	2 (10)
Cáncer sólido	6 (30)
IRC	2 (10)
<i>Signos vitales</i>	
Frecuencia cardiaca, lpm*	88 (±12)
TAM, mmHg*	75 (±9)
IMC, Kg/m ² *	27 (±3)
<i>Vasopresores & Inotropos</i>	
Noradrenalina, n (%)	16 (80)
Noradrenalina, mcg/kg/min*	0.34 (±0.24)
Dobutamina, n (%)	2 (10)
Dobutamina, mcg/kg/min*	5.56 (±1.71)
<i>Hemodinámica</i>	
PVC, mmHg*	13 (±4)
PAP, mmHg*	31 (±6)
PCWP, mmHg*	15 (±5)
<i>Ventilación</i>	
Ventilación mecánica, n (%)	18 (90)
FiO ₂ , %*	40 (±10)
PEEP, cmH ₂ O*	7.78 (±3.12)
Volumen tidal, ml*	543 (±70)
PaO ₂ , mmHg*	83 (±15)
PaO ₂ /FiO ₂ *	216 (±90)
<i>Severidad de la enfermedad</i>	
SOFA*	8 (±3)
APACHE II*	22 (±9)
Mortalidad, n (%)	5 (25)

*Media \pm Desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; DM, diabetes mellitus; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica ; IRC, insuficiencia renal crónica; SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation; TAM, tensión arterial media; PVC, presión venosa central; PAP, Presión de arteria pulmonar; PCWP, presión de enclavamiento pulmonar; PEEP, Presión positiva al final de la espiración; VAC, sistema de cierre vacuum-asistido; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; PaO₂, Presión parcial de oxígeno arterial

Tabla 4. Factores asociados con la incapacidad de adquirir vistas ecocardiográficas

	Posible de adquirir				No es posible adquirir				p
	n	(%)	Media	DS	n	(%)	Media	DS	
Edad	34		66	13	8		68	19	0.721
IMC	33		28	5	7		29	9	0.631
Ventilación Mecánica	27	(77)			8	(23)			0.563
Volumen tidal (ml)	26		542	63	7		616	53	0.008
PEEP	26		7	3	8		6	1	0.116
Drenaje Torácico	7	(87)			1	(12)			0.503
Vendaje abdominal	2	(40)			3	(60)			0.043

IMC, índice de masa corporal; ml, mililitros; PEEP, presión positiva al final de la espiración; DS, desviación estándar.

6.2.2 Medición del gasto cardiaco

Se pudo realizar con éxito 20 mediciones del La GC-PWD. El tiempo transcurrido entre la realización de las mediciones del GC-PWD desde el inicio de la configuración de ecógrafo hasta la medición del GC-CAP tuvo una media de 54 (\pm 23) min. Para la medición del GC-PWD transcurrió una media de 12 (\pm 4) minutos. La media del dTSVI fue de 1,92 cm (\pm 0,13 cm) y la media del IVT fue de 20,85 cm (\pm 3,72 cm). La media del GC-PWD fue de 5,22 L/min (\pm 1,17 L/min), y la media del GC-PAC fue de 6,26 L/min (\pm 1,96 L/min).

El índice de correlación de Pearson demostró una correlación razonable entre las mediciones de GC-PWD y GC-PAC ($r=0,78$, $p<0,0001$) (ilustración 25). Para comparar el GC mediante ambas técnicas, se realizó un análisis de Bland-Altman que mostró un sesgo de 1,03 L/min ($\pm 1,27$ L/min) con límites de concordancia del 95% que oscilaban entre -1,50 y 3,56 L/min (ilustración 27). Siendo menores las diferencias entre ambas técnicas en los pacientes con gasto cardíaco más bajo. Entonces, en aquellos pacientes con $GC < 6,5$ L/min, se encontró un sesgo de 0,46 L/min ($\pm 0,88$ L/min) con límites de concordancia del 95% de - 1,29 a 2,22 L/min. (Ilustración 28).

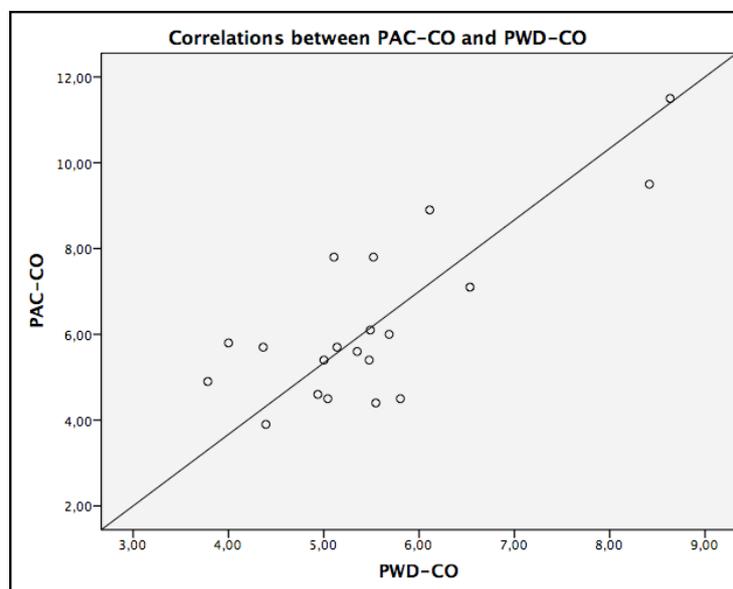


Ilustración 26. Correlación entre el GC-CAP y GC-PWD. GC-CAP, Gasto cardíaco - catéter de arteria pulmonar; GC-PWD, Gasto cardíaco - Doppler pulsado

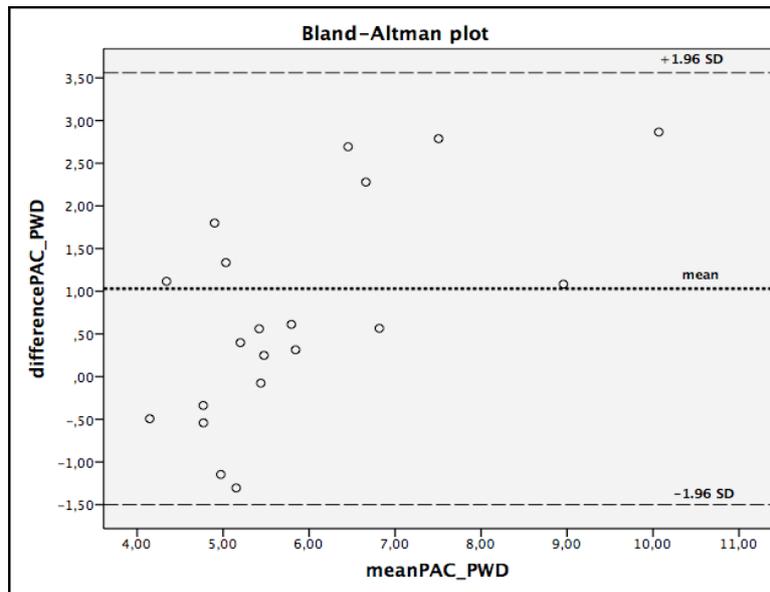


Ilustración 27. Bland Altman. Diferencia en GC CAP y GC-PWD en todos los pacientes. Gasto cardiaco - catéter de arteria pulmonar; GC-PWD, Gasto cardiaco - Doppler pulsado

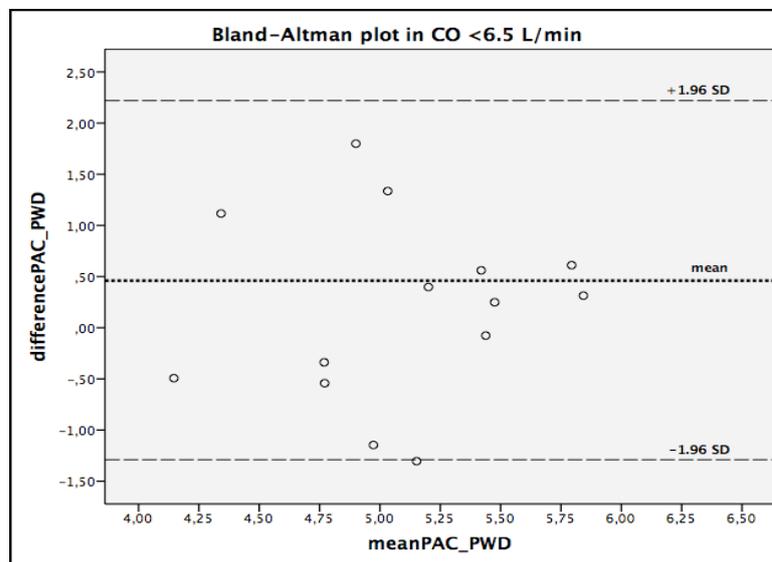


Ilustración 28. Bland Altman. Diferencia en el GC-CAP y GC-PWD en pacientes con GC < 6.5 L/min. Gasto cardiaco - catéter de arteria pulmonar; GC-PWD, Gasto cardiaco - Doppler pulsado

El sesgo, la precisión, el nivel de acuerdo, el porcentaje de error, el coeficiente de variación y el coeficiente de error se enumeran en la Tabla 5. La PE media entre ambas técnicas fue del 17%. En un paciente, la PE media fue superior al 30%. En este caso, la frecuencia cardiaca fue normal, sin embargo, presentaba un volumen sistólico elevado. En este único caso no pudimos explicar la razón de este valor atípico.

Por último, encontramos una excelente concordancia intraobservador y una buena concordancia interobservador entre las mediciones del dTSVI y el IVT utilizando la escala kappa de Fleiss. Los resultados detallados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5. Concordancia entre el GC-PWD y el GC- CAP

	GC (mean, SD)	Prec.	Bias	95% LOA	PE	CE	CV
CAP	6.26 (1.96)	6%	-	-	-	0.03	0.05
CAP (GC<6.5l/min)	5.18 (0.70)	6%	-	-	-	0.03	0.05
PWD	5.22 (1.17)	15%	-	-	-	0.08	0.13
PWD (GC<6.5l/min)	4.72 (0.59)	16%	-	-	-	0.08	0.14
GC-PWD vs. GC-CAP	-	-	1.03	-1.50 to 3.56	17%	0.09	-
GC-PWD vs. GC-CAP*	-	-	0.46	-1.29 to 2.22	12%	0.06	-

*Cohorte de pacientes con GC<6.5l/min. GC, Gasto cardiaco; Prec. Precisión; LOA, limits of acuerdo; IC, intervalo de confianza; PE, porcentaje de error; CV, coeficiente de variación; CE, coeficiente de error; GC-PWD, Gasto cardiaco medido por Doppler pulsado; GC-CAP, Gasto cardiaco medido por catéter de arterial pulmonar

Tabla 6. Variabilidad intra- e inter-observador.

	CIC	95% IC	p valor	Índice Fleiss
Intra-observador				
DLVOT				
Observador 1	0.7	0.47-0.85	<0.001	Bueno
Observador 2	0.8	0.65-0.91	<0.001	Excelente
Observador 3	0.9	0.71-0.94	<0.001	Excelente
IVT				
Observador 1	0.9	0.85-0.97	<0.001	Excelente
Observador 2	0.9	0.79-0.95	<0.001	Excelente
Observador 3	0.9	0.73-0.94	<0.001	Excelente
Inter-observador				
GC	0.6	0.31-0.82	<0.001	Bueno

CIC, coeficiente de correlación intraclase; CI, intervalo de confianza; dTSVI, diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo; IVT, integral de velocidad tiempo integral; GC, Gasto cardiaco

6.3 Segundo estudio

6.3.1 Características de los pacientes al ingreso

Se incluyeron un total de 98 pacientes, los cuales requerían monitorización del GC- PWD al ingreso en la UCI. Sesenta y siete (68%) eran varones, la mediana de edad fue de 66 años (IQR 53-75) y la mediana de la puntuación APACHE II de 22 (IQR 16-26). La causa más frecuente de ingreso fue el shock en 81 (82,7%) pacientes. 69 (70,4%) pacientes fueron ventilados mecánicamente y 68 (70%) precisaron fármacos vasoactivos. Se evaluó la FEVI en el 45% de los pacientes, con una media de 51,1 (DE \pm 14,1). Las características basales de la población general se describen en la tabla 7.

Tabla 7. Características basales de la población general

VARIABLES	POBLACION (N=98)
DEMOGRAFICOS	
Edad, mediana (IQR)	66 (53-75)
Masculino, n (%)	67 (68.4%)
IMC, mediana (IQR)	26.1 (23.7-30.4)
ASC, media (\pm DS)	1.87 (\pm 0.19)
Sobrepeso, n (%)	31 (31.6%)
Obesidad, n (%)	25 (25.5%)
Hipertensión, n (%)	52 (53.1%)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (31.6%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	8 (8.2%)

EPOC, n (%)	13 (13.3%)
Enfermedad cardiovascular, n (%)	7 (7.1%)
Inmunosupresión, n (%)	27 (27.6%)
SCORE DE SEVERIDAD	
APACHE II, mediana (IQR)	22 (16-26)
AL INGRESO	
Sepsis, n (%)	75 (76.5%)
Lactato al ingreso mmol/L, mediana (IQR)	2.7 (1.8-4)
Shock, n(%)	81(82.7%)
> Shock séptico, n (%)	51 (62.9%)
FEVI al ingreso, media (\pm DS), [n]	51.1 (\pm 14.1) [44]
Mortalidad en UCI, n (%)	19 (19.4%)
Ventilación mecánica, n (%)	69 (70.4%)
IMC= índice de masa corporal, ASC= Área de superficie corporal, EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, APACHE II= Acute physiology and chronic evaluation score II, UCI= Unidad de cuidados intensivos. FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo.	

6.2.2 Mediciones del gasto cardíaco

De un total de 241 estudios de ecocardiografía se obtuvo el GC en 167 (Ilustración 29). La mediana del GC fue de 5,5 L/min (IQR 4,8 - 6,6) y la mediana de la DM fue de 1850 cm/min (IQR 1563-

2160) (Tabla 8). Al comparar los pacientes según tuvieron una FEVI $< o >$ de 60%, estos últimos tuvieron de forma significativa mayores valores de ITV (24,15 m/s vs. a 20 m/s, $p<0,001$), DM (2075 cm/min vs. a 1822 cm/min, $p= 0,003$) y volumen telesistólico del VI (VTS-VI) (9,6 cm³ vs. a 15,5 cm³, $p<0,001$). (Tabla 9).

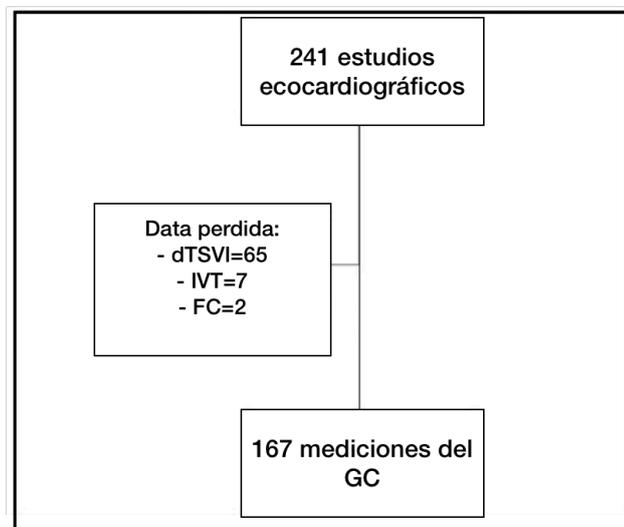


Ilustración 29. Diagrama de flujo de las mediciones del Gasto cardíaco. TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo, IVT: integral volumen tiempo, FC: frecuencia cardíaca, GC: Gasto cardíaco

Tabla 8. Parámetros hemodinámicos

HEMODYNAMIC PARAMETERS	MEASUREMENTS N= 167
FC lpm, media (±SD) [n]	90 (±16.9)
TAM mmHg, mediana (IQR) [n]	80.8 (75-90)
Noradrenalina mcg/kg/min, mediana (IQR) [n]	0.4 (0.14-0.6) [105]
TSVI IVT m/s, mediana (IQR) [n]	21 (18.3-24)
Velocidad pico aórtica m/s, media (±SD) [n]	125 (±22.4) [62]
Aceleración aórtica, media (±SD) [n]	2327 (±865) [61]
IVS ml/m ² , media (±SD) [n]	19.9 (±5.17)
S' VI cm/s, mediana (IQR) [n]	11 (9.4-13.6) [57]
Diámetro TSVI cm, mediana (IQR) [n]	1.96 (1.86-2.1)
VTD-VI ml/m ² , mediana (IQR) [n]	31.8 (25.9-41.7) [63]
VTS-VI ml/m ² , mediana (IQR) [n]	13.8 (9.6-17.7) [63]
FEVI mediana (IQR) [n]	56 (47-63) [87]
GC-PWD L/min, mediana (IQR) [n]	5.5 (4.8-6.6)
DM cm/min, mediana (IQR) [n]	1850 (1563-2160)
<p>FC= Frecuencia cardiaca, TAM= tension arterial media, IVT= integral velocidad-tiempo, IVS= índice volumen sistólica, S' VI= S' del ventrículo izquierdo, Diámetro TSVI= diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, VTD-VI= volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTS-VI= volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GC-PWD= Gasto cardiaco del doppler pulsado, DM= Minuto distancia.</p>	

Tabla 9. Parámetros hemodinámicos de acuerdo a la FEVI

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	FEVI >60% N=29	FEVI <60% N= 58	P valor
FC lpm, mean (±SD) [n]	90.3 (±17.8)	92 (±18.7)	0.664
TAM mmHg, median (IQR) [n]	80 (74-91)	81 (75-90)	0.708
Noradrenalina mcg/kg/min, mediana (IQR) [n]	0.6 (0.3-1) [14]	0.4 (0.13-0.42) [38]	0.021
TSVI IVT m/s, mediana (IQR) [n]	24.15 (21.9-27.5)	20 (17-22)	0.000
Velocidad pico de la aorta m/s, mediana (±DS) [n]	137.5 (±19.3) [20]	120 (±21.3) [38]	0.003
Aceleración de la aorta, media (±DS) [n]	2740 (±831.2) [21]	2129 (±824.2) [36]	0.009
IVS ml/m ² , media (±DS) [n]	22.8 (±4.8) [29]	19 (±5.7) [58]	0.003
S' VI cm/s, mediana (IQR) [n]	12.7 (10.9-15.15) [18]	10.3 (9.1-12) [35]	0.014
TSVI diámetro cm, mediana (IQR) [n]	1.9 (1.8-2.05)	1.9 (1.8-2.1)	0.298
VTD-VI ml/m ² , mediana (IQR) [n]	28.2 (23.1-38.6) [21]	32.2 (27.2-47.4) [40]	0.122

VTS-VII mediana (IQR) [n]	ml/m ² , 9.6 (7.5-14.5) [21]	15.5 (12.5-21) [40]	0.000
GC-PWD mediana (IQR) [n]	L/min, 5.9 (5-7.2)	5.5 (4.3-6.7)	0.068
DM Mediana (IQR) [n]	cm/min, 2075 (1862-2365)	1822 (1486-2151)	0.003
<p>FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo, FC= Frecuencia cardiaca, TAM= tensión arterial media, IVT-TSVI= integral velocidad tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo, IVS= índice del volumen sistólico, S' VI= S' ventrículo izquierdo, diámetro TSVI = diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo, VTD-VI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, VTS-VI= volumen telesistólico del ventrículo izquierdo, GC-PWD= Gasto cardiaco doppler pulsado, DM=distancia minuto.</p>			

Al comparar el GC-PWD y GC-DM en la población general se evidenció una correlación significativa entre ambos ($R^2=0,7$, $p < 0,05$: Ilustración 30). Así mismo, cuando evaluamos esta correlación en función de la FEVI, observamos que la correlación mejoraba cuando la FEVI era inferior al 60% ($R^2 = 0,85$; $p < 0,05$: Ilustración 31).

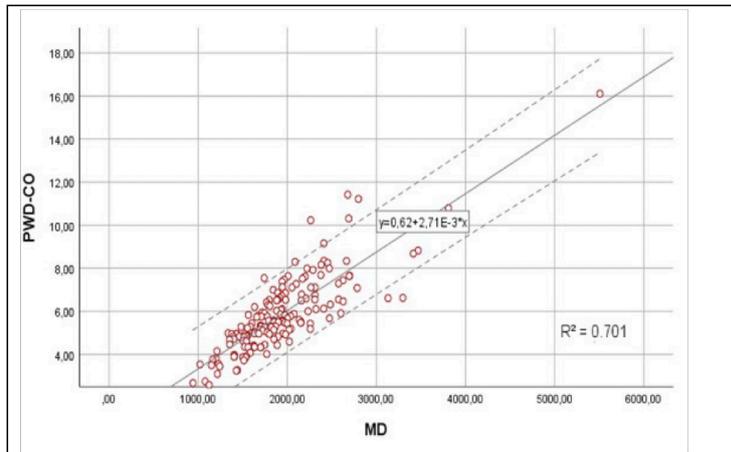


Ilustración 30. Correlación entre el GC-PWD y la DM; GC-PWD=Gasto cardiaco por Doppler pulsado, MD= Distancia minuto

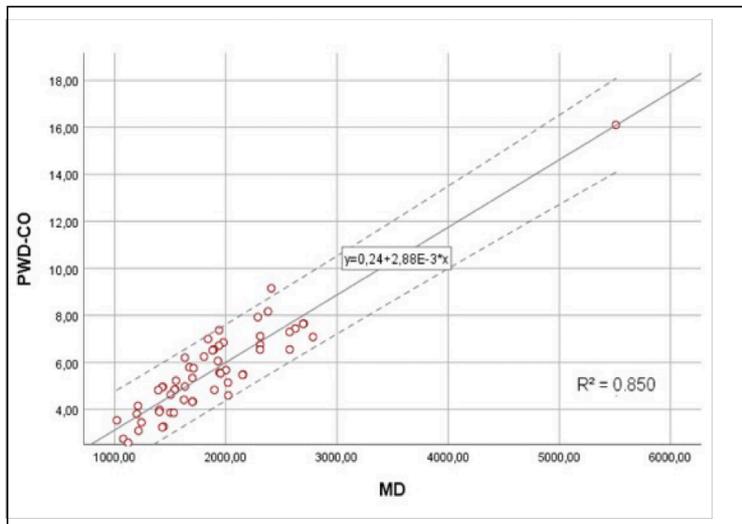


Ilustración 31. Correlación entre el GC-PWD y la DM con FEVI <60%; GC-PWD=Gasto cardiaco por Doppler pulsado, MD= Distancia minuto, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El análisis de Bland-Altman mostró una buena concordancia entre el GC-PWD y el GC-DM en la población general, con un sesgo de 0,02 L/min y un LOA del 95% que oscilaba entre -1,92 y +1,92 L/min (Ilustración 32). Esta concordancia mejoró en los pacientes con FEVI inferior al 60%, con un sesgo de 0,005 L/min y un LOA del 95% que osciló entre -1,56 y 1,55 L/min (Ilustración 33). El PE fue del 17% en ambos casos.

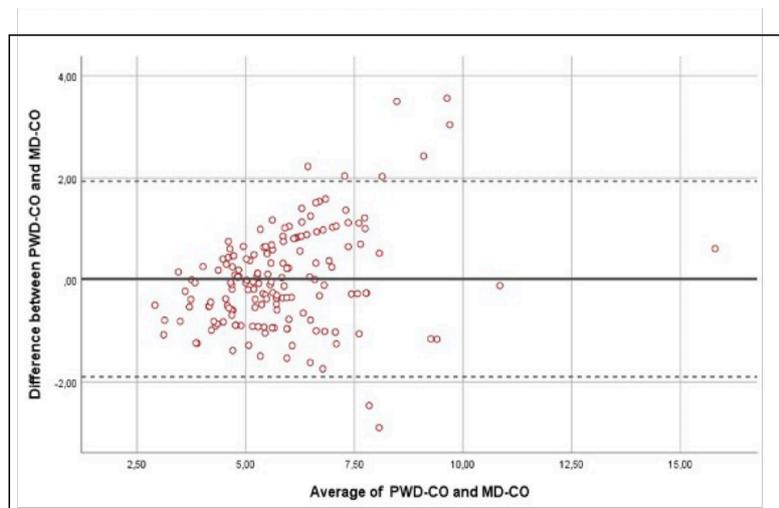


Ilustración 32. Correlación entre el GC-PWD y el GC-DM; GC-PWD=Gasto cardiaco por Doppler pulsado, GC-MD= Gasto cardiaco estimado por Distancia minuto.

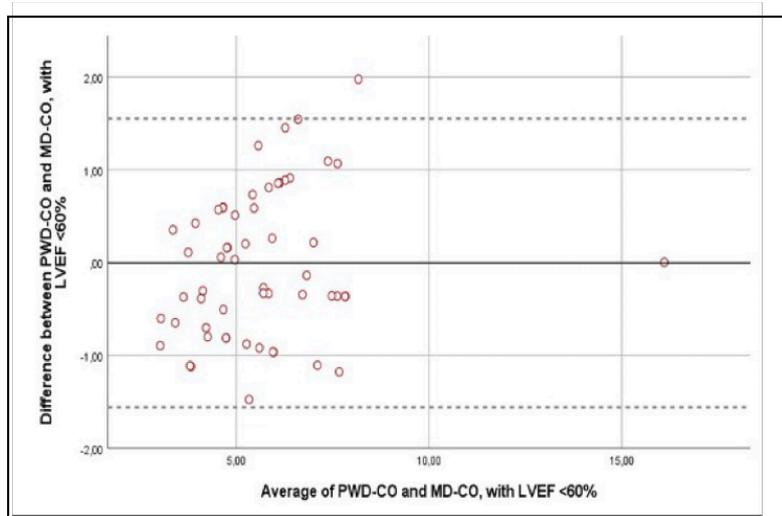


Ilustración 33. Correlación entre el GC-PWD y el GC-DM con FEVI <60%; GC-PWD=Gasto cardiaco por Doppler pulsado, GC-MD= Gasto cardiaco estimado por Distancia minuto, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

7. DISCUSIÓN

El shock es un estado de fallo circulatorio agudo generalizado, donde existe una pérdida de la independencia fisiológica que existe entre la entrega y el consumo de oxígeno, lo cual genera incapacidad de las células para la utilización adecuada del oxígeno y el consecuente fallo de diversos órganos con riesgo elevado de mortalidad.

La evaluación y monitoreo del GC en el shock es indispensable, pues su objetivo primordial es recuperar esta relación entre la entrega y la demanda de oxígeno a los tejidos. Tradicionalmente, el método de referencia para la evaluación del gasto cardiaco en las UCI ha sido la termodilución transcardiaca mediante cateterización del corazón derecho. Sin embargo, existe amplia evidencia relacionada a los riesgos de su uso y a no ser determinante en la evolución de los pacientes.(87,88) . Debido a estas razones su utilización ha disminuido drásticamente en la última década, permitiendo la introducción de diversas técnicas no invasivas para estimar el GC. Entre ellas, el uso del ultrasonido ha emergido como una técnica prometedora en las unidades de cuidados intensivos.

Los hallazgos de este trabajo demostraron que médico intensivistas con formación básica en ecocardiografía del paciente crítico (EPC) pueden evaluar el gasto cardíaco en una población no seleccionada de pacientes críticos con un nivel aceptable de concordancia entre las mediciones de la PWD-CO y la PAC-CO.

Si bien los estudios realizados desde la década de 1980 han demostrado que las mediciones de la ecocardiografía por DP pueden determinar con exactitud el GC, pocos estudios han comparado el GC-PD frente al GC-CAP en pacientes críticos no seleccionados. La mayor evidencia probablemente viene dada por una revisión sistemática reciente sobre la medición del gasto cardíaco mediante ecocardiografía frente a la termodilución transcardiaca. (89) Dicha revisión

incluyó 24 estudios en poblaciones heterogéneas de pacientes no necesariamente críticos y concluyó que ambas técnicas no eran intercambiables. Sin embargo, se evaluó en la misma revisión la utilización de la ecocardiografía transesofágica como transtorácica. Así mismo, los estudios evaluados presentaron múltiples limitaciones relacionadas al tamaño muestral pequeño, gran heterogeneidad y análisis estadísticos inadecuados.

Hasta donde sabemos, solo un estudio previo que comparó el uso del GC-DP frente al GC-PAC en pacientes críticos halló una elevada exactitud y precisión entre ambas técnicas (18). Dicho estudio tuvo un diseño comparable al nuestro, pero las mediciones de GC-DP fueron obtenidas por intensivistas con amplia experiencia en EPC.

Aunque los valores de GC aislados deben interpretarse con precaución, nuestros resultados mostraron que las mediciones de la PWD-CO fueron precisas en un amplio intervalo de gasto cardíaco, mostrando una correlación aún mayor en pacientes con un gasto cardíaco $< 6,5$ L/min. Nuestro análisis también mostró una subestimación sistemática del GC-DP en comparación con el GC-CAP. (90) Esta discrepancia fue más notable en pacientes con GC $> 6,5$ L/min. Este fenómeno podría explicarse debido a diversos factores, entre ellos: la influencia de las altas velocidades que podrían generar un flujo turbulento sobre la señal de la PWD, la variabilidad del ángulo IVT (91), las fluctuaciones en el volumen sistólico y el tamaños del orificio de la válvula aórtica.(92)

Este primer estudio también evaluó el grado de variabilidad que existía en las mediciones interobservador e intraobservador del GC-DP, siendo uno de los pocos que lo ha realizado en la actualidad. Los resultados evidenciaron que la concordancia intraobservador fue excelente y la concordancia interobservador fue buena para las mediciones ecográficas del diámetro del TSVI, el IVT y el GC. Los coeficientes de correlación intraclase fueron aceptables y similares a descritos en la bibliografía (93), lo que sugiere que las mediciones seriadas, aunque las realicen distintos

observadores con una formación básica, pueden ser suficientemente reproducibles en la práctica clínica. Al respecto, un estudio reciente halló un nivel moderado de concordancia en las evaluaciones hemodinámicas realizadas mediante termodilución transpulmonar (TPT) frente a EPC en pacientes ventilados con shock séptico. Sin embargo, no hubo impacto en la mortalidad ni en el aclaramiento de lactato. En la actualidad se desconoce el efecto de las mediciones individuales o seriadas del GC sobre los resultados clínicos en pacientes críticos.

Así mismo, se evaluaron los factores asociados a la calidad de imágenes transtorácicas. En este sentido se observó una asociación significativa entre la utilización de apósitos de la pared abdominal y la presencia de imágenes de mala calidad. Lo cual pone de manifiesto las dificultades que plantea la adquisición de imágenes transtorácicas de alta calidad en pacientes de UCI por parte de intensivistas con formación básica en EPC. De hecho, el número total de sujetos analizados se vio reducido debido a la incapacidad de adquirir imágenes de calidad hasta en el 50% de los casos. Dicha dificultad se ha puesto de manifiesto en otros estudios previos, con hallazgos similares. (94,95) Donde se evidenció que la no obtención de imágenes de alta calidad se relacionó principalmente al uso de ventilación mecánica y altos niveles de PEEP. Además, de la dificultad para la obtención de imágenes se suma que el uso de CAP para la monitorización hemodinámica ha ido disminuyendo progresivamente no solo en nuestra unidad sino a nivel general en cuidados intensivos dada la disponibilidad creciente de métodos no invasivos para medir el GC.

El primer estudio también evaluó el tiempo necesario para realizar una medición del gasto cardiaco. donde el promedio de tiempo necesario para realizar las mediciones de GC fue de casi una hora para realizar un examen completo [media 54 (\pm 23) min]. Esto sería impracticable en la práctica clínica. Sin embargo, es importante señalar que se obtuvieron varias mediciones para poder seguir el protocolo de nuestra investigación y si nos ceñimos exclusivamente al tiempo medio para obtener

específicamente el GC-DP, este fue de solo 12 min, lo que es realista en la práctica clínica diaria. Es también cierto que tanto el tiempo como la precisión de estas mediciones se pueden ir mejorando de forma progresiva, conforme los intensivistas ganen en experiencia y así lo demuestran estudios previos (20).

Como parte del estudio de la ecocardiografía con Doppler pulsado como método de estimación del GC en un segundo trabajo abordamos el tema de la utilización de un parámetro que permita obtener el GC de forma simple e igualmente precisa a partir del análisis del flujo aórtico, prescindiendo de la medición del dTSVI.

Es conocido que una de las principales limitaciones de la estimación del GC-DP en la práctica diaria es la dificultad para obtener imágenes de alta calidad. Dicha dificultad sobre todo está relacionada a la obtención del dTSVI en el 40-60% de los casos y se atribuyen a ella diversos factores, entre ellos: el uso la ventilación mecánica, altos niveles de PEEP, altos volúmenes tidal, así como el uso de drenajes abdominales. (96-98)

En este sentido algunos estudios han evaluado el uso de la ecografía transesofágica como una alternativa al problema de la adquisición de imágenes de adecuada calidad. Sin embargo, esta técnica no deja de estar limitada debido a su invasividad, poca portabilidad y poca disponibilidad en las UCI (27). Por estas razones era atractivo el desarrollo de un método simple e igualmente preciso para la evaluación del GC-DP que prescindiera de los errores relacionados a la obtención del dTSVI y que se calcule a partir del IVT y la FC.

Este segundo estudio mostró que en pacientes críticos que la DM proporciona una estimación sencilla y precisa del GC a pesar de la exclusión de dTSVI en la medición. En dicho estudio confirmamos una buena correlación entre GC-DP y la DM. Así mismo se observó que era posible extrapolar el GC-DP a partir de la DM con una buena concordancia entre ambos métodos.

Aunque en la actualidad no existe suficiente bibliografía que indique que la DM calculada a partir de la velocidad del flujo aórtico esté relacionada con el GC en pacientes críticos, algunos estudios han explorado el uso de este parámetro en pacientes estables, encontrando una adecuada correlación y concordancia con el GC estimado por termodilución. Entre ellos, Inatsugi et al. Comparó la DM con el GC medido por termodilución durante cirugía cardiovascular en 32 pacientes y hallaron que la tanto la DM calculada a partir de los trazados de velocidad de flujo venoso pulmonar como la tendencia de las variaciones en sus valores estaba altamente relacionada con el GC. Esto hallazgos sugieren que la DM está estrechamente relacionada con el GC y que los cambios en el GC pueden estimarse a partir de la DM. En otro estudio, Goldman et al (29), observaron que la DM podía medirse con precisión en pacientes con patología cardíaca en lugar del GC dada su independencia del tamaño corporal, en contraste con la dependencia del GC-DP del área de superficie corporal (ASC) debido a la medición del dTSVI. Así pues, la DM podría ser proporcional al GC siempre que el área del TSVI y el flujo aórtico se mantuvieran constantes. Por el contrario, en un estudio, Blancas et al (99) Encontró una correlación débil entre el IVT del TSVI y el índice de volumen sistólico (IVS) determinado por termodilución. Aunque estos hallazgos podrían extrapolarse a la correlación con la DM, hubo algunos factores que pudieron afectar a sus resultados, entre ellos el hecho de incluir pacientes con fibrilación auricular en el 25% de los casos, así como el de comparar el GC-DP con dos técnicas de termodilución diferentes y en simultáneo, el CAP y la TTP. Además, evidenciaron diferencias significativas en las características de los pacientes en cuanto al IVT, la ASC y el sexo para cada técnica. Este podría ser relevante para su interpretación pues el dTSVI y el IVS, a diferencia del IVT, están relacionados estrechamente con el ASC.(100)

Otro hallazgo de este segundo estudio fue que la correlación entre el GC-DP y GC-DM mejoró en los pacientes con FEVI < 60%. Dicho grupo de pacientes presentaban volúmenes cardíacos

telesistólicos significativamente mayores, así como un menor cambio entre volúmenes al final del ciclo cardíaco en comparación con los pacientes con FEVI > 60%. Esto puede explicarse debido a los grandes cambios en los diámetros ventricular y aórtico durante el ciclo cardíaco evidenciados en pacientes con hipovolemia, donde los ventrículos serían relativamente pequeños en comparación con los pacientes con ventrículos normales o dilatados. De hecho, datos previos mostraron que el GC-DP era más preciso en pacientes con ventrículos dilatados en el contexto de un infarto de miocardio extenso con FEVI reducida.(101) En este sentido, Madder et al evaluaron a pacientes con ventrículos izquierdos no dilatados y FEVI preservada y descubrieron que el DP no reflejaba con exactitud gasto cardíaco en comparación con los métodos de Fick o termodilución.(102) Resultados similares se encontraron en un estudio realizado en receptores de trasplante cardíaco que tenían un ventrículo izquierdo de tamaño relativamente normal, mostrando una peor concordancia entre el GC-DP y el GC-CAP. Estos autores realizaron una evaluación del dTSVI con ecocardiografía 3D y descubrieron que las suposiciones previas relacionadas con la geometría cilíndrica y el flujo laminar eran inexactas, donde la velocidad pico no era laminar y el área del TSVI era elíptica en lugar de circular. Además, la forma del TSVI era dinámica a lo largo del ciclo cardíaco y en diferentes condiciones hemodinámicas. (103) En consonancia con estos hallazgos, algunos estudios previos han demostrado que los cambios en la presión arterial pueden producir cambios dinámicos en la distensibilidad circunferencial del diámetro aórtico, la cual disminuye a medida que aumenta la presión. (104) Esto podría ser un argumento a favor del uso de la DM como parámetro que evita los errores de medición del TSVI.

Teniendo en cuenta que estudios previos compararon el GC-DP con los métodos de termodilución habituales y demostraron su exactitud para la medición del GC tanto en pacientes estables como críticos. (105,106).

En relación a la evaluación de la FEVI encontramos que esta no fue posible realizar aproximadamente en la mitad de las mediciones, principalmente debido a las dificultades para obtener imágenes de alta calidad. Esto impidió evaluar mejor el tamaño de los ventrículos o el estado real de la volemia, lo cual podría habernos ayudado a comprender mejor las razones de la menor correlación observada en los pacientes con FEVI más elevada.

7.1 Limitaciones

La investigación científica llevada a cabo para la presente tesis doctoral presentó múltiples limitaciones que deben de ser reconocidas y son detalladas a continuación.

En primer lugar, el número total de sujetos analizados fue reducido ($n = 20$). Aproximadamente la mitad de los pacientes fueron excluidos debido a la dificultad para adquirir imágenes de alta calidad. Esta limitación se observa principalmente en pacientes que requieren de ventilación mecánica o altos niveles de PEEP, lo cual es una gran limitante en la evaluación del paciente crítico en la práctica clínica diaria.

Por ello consideramos que, si bien la ecocardiografía es un método comparable en exactitud y fiabilidad para la medición del gasto cardiaco, tiene limitaciones que hacen que su utilización deba asociarse a otros métodos de evaluación de la función cardiovascular de naturaleza más invasiva y continua.

Una segunda limitación importante de la investigación fue la escasa experiencia de los médicos intensivistas que realizaron las evaluaciones, pues esto puede haber influido en la exactitud de las mediciones, así como en el tiempo necesario para realizarlas.

Esta experiencia limitada se debe probablemente en parte al hecho de que los estándares de formación en EPC varían actualmente de un país a otro, y no existe un consenso ampliamente aceptado sobre la formación de los intensivistas (107), a pesar de las recomendaciones de las sociedades profesionales de definir competencias para los niveles de formación básico y avanzado. (23-25)

Una tercera limitación fue que en la evaluación del GC-DM no se realizó una comparación con un método estándar de termodilución. Esto no permitió que validemos este parámetro al mismo nivel que una técnica ampliamente conocida como puede ser el CAP o la TTP. Sin embargo, el objetivo de nuestro estudio era evaluar un método sencillo y suficientemente preciso para estimar el gasto cardíaco mediante DP sin necesidad de medir el dTSVI.

Una cuarta limitación fue que no se pudo evaluar los pacientes que fueron excluidos ni el motivo de su exclusión. Esto se debió en gran parte a los problemas logísticos impuestos por la urgencia de contener la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, fuimos incapaces de explicar qué casos se excluyeron debido a la imposibilidad de obtener vistas ecocardiográficas de alta calidad o debido a anomalías estructurales o funcionales significativas. Dicha limitación no nos permitió realizar una estimación exacta del porcentaje de pacientes en los que se podría calcular el GC-DM y si esto supondría una ventaja en relación a la adquisición de ventanas adecuadas.

Por último, nuestra investigación no evaluó los cambios hemodinámicos inmediatos que se producen tras un ajuste terapéutico, lo que podría no permite estimar la utilidad de la distancia minuto como un parámetro seguimiento en monitoreo de la respuesta terapéutica.

8. CONCLUSIONES

La presente tesis Doctoral ha permitido obtener hallazgos que nos permiten explicar la utilidad de la ecocardiografía Doppler como método para la medición del gasto cardiaco en pacientes críticos. De estos hallazgos podemos obtener las siguientes conclusiones:

- La medición del Gasto cardiaco mediante Doppler pulsado es tan precisa como la termodilución con catéter de arteria pulmonar en el paciente crítico cuando es realizado por médicos de cuidados intensivos con un nivel básico de competencias en ecocardiografía del paciente crítico.
- Las mediciones del gasto cardiaco podrían ser reproducidas por distintos observadores en la práctica clínica diaria, dado el bajo grado de variabilidad entre ellas.
- Una de las principales limitaciones para la utilización de la ecocardiografía con Doppler pulsado como método de estimación del gasto cardiaco está relacionada a la obtención de imágenes de adecuada calidad.
- La Distancia minuto permitiría una estimación sencilla y suficientemente precisa del gasto cardiaco a pesar de excluir el dTSVI en su evaluación. Esto es un hallazgo de especial interés ante condiciones de dificultad técnica o clínica.
- Los hallazgos descritos podrían tener un gran impacto en el manejo diario de los pacientes de UCI. Sin embargo, es necesario generar una mayor evidencia que permita evaluar el impacto real en la práctica clínica diaria.

9. LÍNEAS DE FUTURA INVESTIGACIÓN

El estudio planteado se sustenta en la posibilidad de tener una evaluación no invasiva, precoz, precisa y al mismo tiempo simple del paciente en fallo circulatorio que ingresa en la unidad de cuidados intensivos. Por ello la obtención de parámetros derivados de la ecocardiografía y del perfil del flujo aórtico ajustados a las condiciones de carga cardíaca, podrían reducir las dificultades asociadas a la obtención de imágenes adecuadas y permitiría una mejor valoración de la contractilidad intrínseca cardíaca. Entre dichos parámetros podemos mencionar la aceleración de la aorta, la fracción de eyección ajustada por la elastancia dinámica y la velocidad pico máxima entre otras.

Los resultados podrían tener una gran repercusión en el manejo diario de nuestros pacientes, en términos de mejoría del estado hemodinámico con normalización de los fallos orgánicos, evitando la necesidad de utilizar métodos de monitorización invasivos. Así mismo esto se podría traducir en mejoría de la morbimortalidad de los pacientes.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247.
3. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970 Aug 27;283(9):447-51.
4. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJ. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol.* 1971 Apr;27(4):392-6.
5. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988 Dec; 94(6):1176-86.
6. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, et al French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Nov 26; 290(20):2713-20.
7. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2005 Oct 5; 294(13):1664-70. doi: 10.1001/jama.294.13.1664. PMID: 16204666.

8. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996 Sep 18;276(11):889-97.
9. Sotomi Y, Sato N, Kajimoto K, Sakata Y, Mizuno M, Minami Y, et al; investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Impact of pulmonary artery catheter on outcome in patients with acute heart failure syndromes with hypotension or receiving inotropes: from the ATTEND Registry. *Int J Cardiol*. 2014 Mar 1; 172(1):165-72.
10. Papalos A, Narula J, Bavishi C, Chaudhry FA, Sengupta PP. U.S. Hospital Use of Echocardiography: Insights From the Nationwide Inpatient Sample. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 9; 67(5):502-11.
11. Hüttemann E, Schelenz C, Kara F, Chatzinikolaou K, Reinhart K. The use and safety of transoesophageal echocardiography in the general ICU - a minireview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Aug; 48(7):827-36.
12. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6; 370(6):583.
13. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017 Oct 1;119(4):583-594.
14. Vieillard-Baron A, Chergui K, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support revisited by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 15;168(6):671-6.
15. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Sep;21(9):700-7.

16. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, Monnet X, Morelli A, Myatra SN, Perel A, Pinsky MR, Saugel B, Teboul JL, Vieillard-Baron A, Vincent JL. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intensive Care Med.* 2018 Jun; 44(6):730-741.
17. Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr 15;195(8):1022-1032.
18. Mercado P, Maizel J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, et al. Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care.* 2017 Jun 9;21(1):136.
19. Villavicencio C, Leache J, Marin J, Oliva I, Rodriguez A, Bodí M, Soni NJ. Basic critical care echocardiography training of intensivists allows reproducible and reliable measurements of cardiac output. *Ultrasound J.* 2019 Apr 16;11(1):5.
20. Axler O, Megarbane B, Lentschener C, Fernandez H. Comparison of cardiac output measured with echocardiographic volumes and aortic Doppler methods during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2003 Feb;29(2):208-17.
21. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 1;25(3):710-6.
22. Schuster AH, Nanda NC. Doppler echocardiographic measurement of cardiac output: comparison with a non-golden standard. *Am J Cardiol.* 1984 Jan 1;53(1):257-9.
23. Vignon P, Mentec H, Terré S, Gastinne H, Guéret P, Lemaire F. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest.* 1994 Dec; 106(6):1829-34.

24. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA (1995) Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 75(17):1256–1262
25. Cook CH, Praba AC, Beery PR, Martin LC. Transthoracic echocardiography is not cost effective in critically ill surgical patients. *J Trauma* 2002;52:280-84
26. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF et al. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:152-58.
27. Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, Pinsky MR, Pulido J, Mayo P, Fletcher N. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Jun; 45(6):770-788.
28. Inatsugi M, Tanaka K, Kitahata H, Nozaki J, Kawahito S, Oshita S. Minute distance obtained from pulmonary venous flow velocity using transesophageal pulsed Doppler echocardiography is related to cardiac output during cardiovascular surgery. *J Med Invest.* 2005 Aug; 52(3-4):178-85.
29. Goldman JH, Schiller NB, Lim DC, Redberg RF, Foster E. Usefulness of stroke distance by echocardiography as a surrogate marker of cardiac output that is independent of gender and size in a normal population. *Am J Cardiol.* 2001 Feb 15; 87(4):499-502, A8.
30. Modificado de Hall JE. Guyton and Hall Textbook of medical physiology, 13th edition. Normal cardiac output and its variations. Chap 1. In *Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation* Elsevier Saunders, Philadelphia. 2016.
31. Saltin B. Physiological effects of physical conditioning. *Med Sci Sports.* 1968; 1: pp. 50–57.

32. Alexander JK, Dennis EW, Smith WG, Amad KH, Duncan WC, Austin RC. Blood volume, cardiac output, and distribution of systemic blood flow in extreme obesity. *Cardiovasc Res Cent Bull.* 1962-1963 Winter; 1:39-44.
33. Messerli FH, Ventura HO, Reisin E, Dreslinski GR, Dunn FG, MacPhee AA, Frohlich ED. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation.* 1982 Jul;66(1):55-60.
34. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Yeh J, Howard BV, Fabsitz RR, Welty TK. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation.* 2001 Feb 13; 103(6):820-5.
35. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 1914; 48(5):357-79.
36. Guyton AC, Lindsey AW, Bernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol.* 1957; 189(3):609-15.
37. Guyton AC. Regulation of cardiac output. *Anesthesiology* 1968; 29:314-26.
38. Permutt S, Caldini P. Regulation of cardiac output by the circuit: venous return. In: Boan J, Noordergraaf A, Raines J, editors. *Cardiovascular system dynamics.* 1. Cambridge, MA and London, England: MIT Press; 1978. p. 465-79.
39. Permutt S, Wise RA, the control of cardiac output through coupling of heart and blood vessels. In: Yin FCO, editor. *Ventricular/vascular coupling.* New York: Springer;1987.p 159-79
40. Cohn JN, Luria MH. Studies in clinical shock and hypotension. II. Hemodynamics effects of norepinephrine and angiotensin. *J Clin Invest.* 1965 Sep;44(9):1494-504.

41. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol.* 1954 Nov; 179(2):261-7.
42. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiology Rev.* 1983; 63(4):1281-95.
43. Drees J, Rothe C. Reflex venoconstriction and capacity vessel pressure- volume relationships in dogs. *Circ Res.* 1974;34:360-73
44. Rothe C. Venous system: physiology of the capacitance vessels. In: Shepherd JT, Abboud FM, editors. *Handbook of physiology. The cardiovascular system. Section 2. III.* Bethesda: American Physiological Society; 1983. p. 397-452.
45. Young DB, Murray RH, Bengis RG, Markov AK. Experimental angiotensin II hypertension. *Am J Physiol.* 1980; 239(3): pp. H391-98
46. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637.
47. Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A (2013) Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 39(7):1299-1305
48. Berlin DA, Bakker J. Understanding venous return. *Intensive Care Med.* 2014 Oct; 40(10):1564-6.

49. Persichini R, Lai C, Teboul JL, Adda I, Guérin L, Monnet X. Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications. *Crit Care*. 2022 May 24; 26(1):150.
50. Magder S. Volume and its relationship to cardiac output and venous return. *Crit Care*. 2016 Sep 10; 20(1):271. Erratum in: *Crit Care*. 2017 Jan 26; 21(1):16.
51. Deschamps A, Magder S. Baroreflex control of regional capacitance and blood flow distribution with or without alpha-adrenergic blockade. *Am J Physiol*. 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1755-63.
52. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of medical physiology*, 13th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2020
53. Guyton AC, Jones CE, Coleman's TG. *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*. Second Edition. W.B Saunders, Philadelphia, 1973.
54. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev*. 1955 Jan; 35(1):123-9.
55. Akhtar N, Mikulic E, Cohn JN, Chaudhry MH. Hemodynamic effect of dobutamine in patients with severe heart failure. *Am J Cardiol*. 1975 Aug; 36(2):202-5.
56. Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsiveness?: a systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008, 134:172-178.
57. Magder S: Central venous pressure: a useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006, 34:2224-2227

58. Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med.* 2018; 6:350.
59. Karpman VL. The theoretical analysis of Fick's equation. On the centennial of the use of Fick's principle in physiology. *Z Kardiol* 1975; 64:801–8.
60. Buhre W, Rossaint R. Perioperative management and monitoring in anaesthesia. *Lancet* 2003; 362:1839-46.
61. Rex S, Busch T, Vettelschoss M, de Rossi L, Rossaint R, Buhre W. Intraoperative management of severe pulmonary hypertension during cardiac surgery with inhaled iloprost. *Anesthesiology.* 2003 Sep;99(3):745-7.
62. Felbinger TW, Reuter DA, Eltzschig HK, Bayerlein J, Goetz AE. Cardiac index measurements during rapid preload changes: a comparison of pulmonary artery thermodilution with arterial pulse contour analysis. *J Clin Anesth.* 2005; 17:241-8.
63. Friesecke S, Heinrich A, Abel P, Felix SB. Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med.* 2009; 37:119--23.
64. Linton R, Band D, Haire K. A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth.*1993; 7:262-6.
65. Garcia-Rodriguez C, Pittman J, Cassell CH, Sum-Ping J, El-Moalem H, Young C, et al. Lithium dilution cardiac output measurement: A Clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. *Crit Care Med.* 2002; 30:2199-204.
66. Costa MG, Della Rocca G, Chiarandini P, Mattelig S, Pompei L, Barriga MS, et al. Continuous and intermittent cardiac output measurement in hyperdynamic conditions:

- Pulmonary artery catheter vs. lithium dilution technique. *Intensive Care Med* 2008; 34:257-63.
67. Frank O. Die Grundform des arteriellen pulses. Erste Abh Mathematische Analyse Z Biol 1899; 37:485-526.
68. Erlanger J, Hooker DR. An experimental study of blood pressure and of pulse – Pressure in man. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1904; 12:145.
69. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 1983; 5:16-52.
70. Kobe J, Mishra N, Arya VK, Al-Moustadi W, Nates W, Kumar B. Cardiac output monitoring: Technology and choice. *Ann Card Anaesth.* 2019 Jan-Mar; 22(1):6-17.
71. Mayer J, Boldt J, Poland R, Peterson A, Manecke GR Jr. Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the floTrac/Vigileo: A review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23:401-6.
72. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Third-generation floTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2012; 108:615-22.
73. Nyboer J. Plethysmography. Impedance. In: Glasser O, editor. *Medical Physics*. Vol. 2. Chicago, IL: Year Book Publication; 1950. p. 736-43.
74. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 1966; 37:1208-12.

75. Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: A meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology* 2010; 113:1220-35.
76. Kaplan A, Mayo PH. Echocardiography performed by the pulmonary /critical Care medicine Physician. *CHEST* 2009;135:529-35
77. Van Lelyveld-Haas LE, Van Zanten AR, Borm GF, Tjan DH. Clinical validation of the non-invasive cardiac output monitor USCOM-1A in critically ill patients. *Eur J Anaesthesiol.*2008; 25:917-24.
78. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10):818–829
79. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26(11):1793–1800
80. Armstrong W, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000
81. Jansen JRC, Schreuder JJ, Bogaard JM, Van Rooyen W, Versprille A (1981) Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 51(3):584–591
82. Dinh VA, Ko HS, Rao R, Bansal RC, Smith DD, Kim TE, Nguyen HB (2012) Measuring cardiac index with a focused cardiac ultrasound examination in the ED. *Am J Emerg Med* 30(9):1845–1851
83. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307–310

84. Critchley LA, Critchley JA (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15(2):85–91
85. Taylor RW, Clavin JE, Matuschat GM (1997) Pulmonary artery catheter consensus conference: the first step. *Crit Care Med* 25(12):910–925.
86. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26(11):1793–1800
87. Richard C, Warszawski J, Anguel N, Deye N, Combes A, Barnoud D, Boulain T, Lefort Y, Fartoukh M, Baud F, Boyer A, Brochard L, Teboul JL; French Pulmonary Artery Catheter Study Group. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Nov 26; 290(20):2713-20.
88. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005 Oct 5; 294(13):1664-70.
89. Wetterslev M, Møller-Sørensen H, Johansen RR, Perner A. Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. *Intensive Care Med*. 2016 Aug; 42(8):1223-33.
90. Valtier B, Cholley BP, Belot JP. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:77–83.
91. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D, Thomsen JK, Eliassen K, Olsen NV, Kanstrup IL. Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO₂-

- rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Feb;39(2):245-51.
92. Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, Larson D, Valdes-Cruz LM, Horowitz S, Goldberg SJ, Allen HD. The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. *Circulation*. 1983 Apr;67(4):872-7.
93. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase [Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient]. *Med Clin (Barc)*. 1998 Feb 7;110(4):142-5.
94. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Burnet H, Habib G, Sainty JM. Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):362-7.
95. Vignon P, Mentec H, Terré S, Gastinne H, Guéret P, Lemaire F. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest*. 1994 Dec; 106(6):1829-34.
96. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA (1995) Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 75(17):1256–1262
97. Cook CH, Praba AC, Beery PR, Martin LC. Transthoracic echocardiography is not cost effective in critically ill surgical patients. *J Trauma* 2002;52:280-84
98. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF et al. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:152-58.

99. Blancas R, Martínez-González Ó, Ballesteros D, Núñez A, Luján J, Rodríguez-Serrano D, Hernández A, Martínez-Díaz C, Parra CM, Matamala BL, Alonso MA, Chana M. Lack of correlation between left ventricular outflow tract velocity time integral and stroke volume index in mechanically ventilated patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Mar; 43(2):73-78.
100. Leye M, Brochet E, Lepage L, Cueff C, Boutron I, Detaint D, Hyafil F, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Size-adjusted left ventricular outflow tract diameter reference values: a safeguard for the evaluation of the severity of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 May; 22(5):445-51. Schuster AH, Nanda NC. Doppler echocardiographic measurement of cardiac output: comparison with a non-golden standard. *Am J Cardiol*. 1984 Jan 1; 53(1):257-9.
101. Schuster AH, Nanda NC. Doppler echocardiographic measurement of cardiac output: comparison with a non-golden standard. *Am J Cardiol*. 1984 Jan 1; 53(1):257-9.
102. Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM, Kaye DM. Accuracy of Echocardiographic Cardiac Index Assessment in Subjects with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2015 Nov; 32(11):1628-38.
103. Lodato JA, Weinert L, Baumann R, Coon P, Anderson A, Kim A, Fedson S, Sugeng L, Lang RM. Use of 3-dimensional color Doppler echocardiography to measure stroke volume in human beings: comparison with thermodilution. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Feb; 20(2):103-12.
104. Greenfield JC JR, Patel DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circ Res*. 1962 May; 10:778-81.
105. Labbé V, Ederhy S, Pasquet B, Miguel-Montanes R, Rafat C, Hajage D, Gaudry S, Dreyfuss D, Cohen A, Fartoukh M, Ricard JD. Can we improve transthoracic echocardiography training in non-cardiologist residents? Experience of two training programs in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):44.

106. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, Feller-Kopman D, Harrod C, Kaplan A, Oropello J, Vieillard-Baron A, Axler O, Lichtenstein D, Maury E, Slama M, Vignon P. American College of Chest Physicians/La Société de Réanimation de Langue Française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest*. 2009 Apr;135(4):1050-1060

107. Expert Round Table on Ultrasound in ICU. International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2011 Jul;37(7):1077-83.

11. ANEXOS

11.1 Artículo derivado del primer estudio

Villavicencio et al. *Ultrasound J* (2019) 11:5
<https://doi.org/10.1186/s13089-019-0120-0>

 The Ultrasound Journal

ORIGINAL ARTICLE

Open Access

Basic critical care echocardiography training of intensivists allows reproducible and reliable measurements of cardiac output



Christian Villavicencio^{1*} , Julen Leache¹, Judith Marin², Iban Oliva¹, Alejandro Rodriguez¹, María Bodí¹ and Nilam J. Soni^{3,4,5}

Abstract

Background: Although pulmonary artery catheters (PACs) have been the reference standard for calculating cardiac output, echocardiographic estimation of cardiac output (CO) by cardiologists has shown high accuracy compared to PAC measurements. A few studies have assessed the accuracy of echocardiographic estimation of CO in critically ill patients by intensivists with basic training. The aim of this study was to evaluate the accuracy of CO measurements by intensivists with basic training using pulsed-wave Doppler ultrasound vs. PACs in critically ill patients.

Methods: Critically ill patients who required hemodynamic monitoring with a PAC were eligible for the study. Three different intensivists with basic critical care echocardiography training obtained three measurements of CO on each patient. The maximum of three separate left-ventricular outflow tract diameter measurements and the mean of three LVOT velocity time integral measurements were used. The inter-observer reliability and correlation of CO measured by PACs vs. critical care echocardiography were assessed.

Results: A total of 20 patients were included. Data were analyzed comparing the measurements of CO by PAC vs. echocardiography. The inter-observer reliability for measuring CO by echocardiography was good based on a coefficient of intraclass correlation of 0.6 (95% CI 0.48–0.86, $p < 0.001$). Bias and limits of agreement between the two techniques were acceptable (0.64 ± 1.18 L/min, 95% limits of agreement of -1.73 to 3.01 L/min). In patients with $CO < 6.5$ L/min, the agreement between CO measured by PAC vs. echocardiography improved (0.13 ± 0.89 L/min; 95% limits of agreement of -1.64 to 2.22 L/min). The mean percentage of error between the two methods was 17%.

Conclusions: Critical care echocardiography performed at the bedside by intensivists with basic critical care echocardiography training is an accurate and reproducible technique to measure cardiac output in critically ill patients.

Keywords: Pulmonary artery catheter, Critical care echocardiography, Cardiac output, Pulsed-wave Doppler

Background

Cardiac output (CO) is the reference standard measurement for assessing target organ perfusion and oxygen delivery in shock. Assessing CO in critically ill patients allows physicians to determine hemodynamic status, identify the most appropriate therapeutic strategy, and monitor the effects of therapy.

Insertion of a pulmonary artery catheter (PAC) has been historically required to calculate CO by thermodilution [1]. However, routine use of PACs in patients with shock is no longer recommended, except in those patients presenting refractory shock, cardiogenic shock, or right-ventricular dysfunction [2]. In recent years, there has been increasing interest to develop non-invasive or minimally invasive technologies to measure CO. Among them, critical care echocardiography (CCE) has emerged as a promising technique that is commonly available, less expensive, and non-invasive (transthoracic

*Correspondence: christianananda@hotmail.com

¹ Critical Care Department, Joan XXIII-University Hospital, Mallafrè Guasch 4, 43007 Tarragona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2019. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

echocardiography), or minimally invasive (transesophageal echocardiography) [3, 4].

In stable patients, estimation of CO by CCE has been shown to be accurate when compared to the standard thermodilution technique using a PAC [5–7]. A few studies have compared the accuracy of these techniques in critically ill patients [8], likely due to limited ability to acquire high-quality images in critically ill patients [9]. Despite this, technological advancements are making it easier to obtain high-quality images, and as recommendations on appropriate use of CCE in intensive-care units (ICUs) have emerged [10–13], CCE has become standard practice in many ICUs to evaluate cardiac function.

The primary objective of this study was to compare CO measured by intensivists with basic CCE skills using pulsed-wave Doppler (PWD) vs. PAC in critically ill patients. The secondary objective was to evaluate the inter-observer reliability of PWD-CO measured amongst intensivists with basic CCE skills, as well as identify factors associated with difficult acquisition of PWD-CO measurements with CCE.

Methods

Study population

We performed an observational study in a 30-bed medical ICU at Joan XXIII University Hospital in Spain. Approval was obtained from the Joan XXIII University hospital Ethics Committee (IRB # 88/2013), and the study was considered to present minimal risk to subjects. Informed consent was obtained from each subject or their next of kin.

Critically ill patients who required hemodynamic monitoring and were admitted to the ICU were eligible for enrollment from May 2013 to May 2015. Additional eligibility criteria included age >18, monitoring with a PAC, and interpretable images acquired by CCE. Exclusion criteria included a medical history of congenital heart disease, severe tricuspid regurgitation, severe aortic regurgitation, aortic stenosis, pregnancy, and atrial fibrillation. CO measurements were acquired independent of the subject's medical and nursing care, and investigators did not change medical management based on findings of this study.

Training

Before study enrolment, three intensivists were trained to measure CO with a portable ultrasound machine by attending a CCE course that included 10 h of didactics and 4 h of hands-on instruction on acquisition of high-quality parasternal long-axis and apical 5-chamber views. Training also included 10 h of didactics and 6 h

of hands-on instruction for advanced cardiac training to learn how to use cardiac software to measure left-ventricular outflow tract diameter (LVOTd) and the left-ventricular outflow tract velocity time integral (VTI).

Study protocol and data measurements

Subjects were enrolled during the first 24 h of being invasively monitored with a PAC. Decision to insert a PAC was at the discretion of the treating physician. The following demographic, clinical, and physiologic data were collected: age, sex, weight, height, heart rate (HR), central venous pressure (CVP), mean arterial blood pressure (MAP), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II) [14], the Sequential Organ-Failure Assessment (SOFA) score [15], use of mechanical ventilation (MV), positive end-expiratory pressure (PEEP), use of renal replacement therapy, need for vasoactive drugs, and interpretability of the ultrasound images.

All echocardiographic measurements were done with an Esaote MyLab 30 GOLD cardiovascular ultrasound system (Esaote, Geneva, Italy) equipped with a 3.5 MHz phased-array transducer. Measurements were obtained independently by three blinded intensivists that included a set of hemodynamic parameters with LVOTd, VTI, and HR. All ultrasound images obtained by the three intensivists were stored in digital format and analyzed independently by two blinded investigators to assess the interpretability of the images using a standardized rating scale [16].

Once a subject was enrolled, the three intensivists performed sequential measurements of PWD-CO. The PAC-CO was obtained after each echocardiographic measurement. The PWD-CO was calculated using the maximum value of three LVOTd measurements and the average of three VTI values [17]. The PWD-CO was calculated as follows:

$$\text{PWD-CO} = \text{Stroke volume (SV)} \times \text{HR},$$

$$\text{where SV} = \left[(3.1416) \times (\text{LVOTd}/2)^2 \right] \times \text{VTI}.$$

The LVOTd was measured from a parasternal long-axis view (Fig. 1). The distance from the inner edge to inner edge of the LVOT was measured in a line parallel to the aortic annulus from the base of the right aortic valve coronary cusp to the base of the non-coronary cusp. The VTI was measured by obtaining an apical 5-chamber view and then placing a pulsed-wave Doppler cursor in the LVOT below the aortic valve annulus (Fig. 2). We measured the VTI, at the same time, in the respiratory cycle, ideally at the end of expiration.

The Doppler signal was traced using cardiac software to calculate the VTI, and an average of three measurements

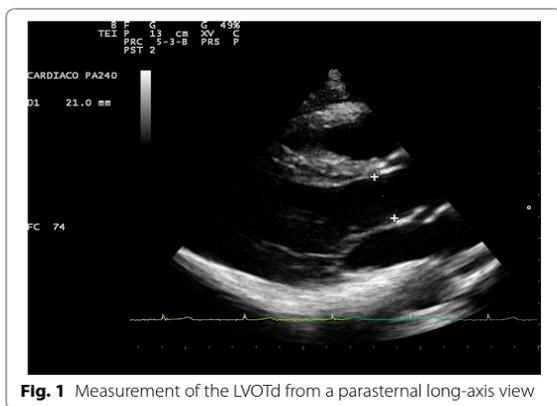


Fig. 1 Measurement of the LVOTd from a parasternal long-axis view

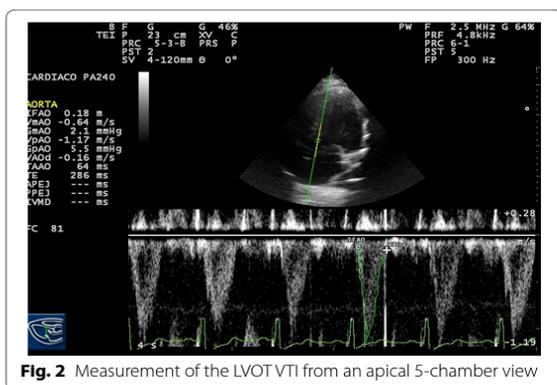


Fig. 2 Measurement of the LVOT VTI from an apical 5-chamber view

was used. The HR was calculated using the ultrasound cardiac software and not by physical examination or telemetry.

The PAC-CO was performed using a 7-French balloon-tipped standard four-lumen PAC model 131HF7 (Edwards Lifesciences Corp, Irvine, CA, USA) connected to a cardiac output monitor LCD medical display-model MOLVL 150-05 (General Electric, Milwaukee, Wisconsin). PAC-CO measurements were obtained by injecting 10 mL of cold 0.9% saline throughout the respiratory cycle. The CO was measured three times and the results were averaged [18].

All the PWD-CO and PAC-CO measurements were obtained within a maximum of 1 h. The intensivists obtaining the thermodilution results (PAC-CO) were blinded to the PWD-CO measurements and vice versa.

Statistical analysis

First, a descriptive analysis was performed. Normal distribution of the study variables was confirmed using the Kolmogorov–Smirnov test. Discrete variables were expressed as counts and percentages, and continuous variables were expressed as means with standard deviations (SD) or as medians with interquartile ranges (25th–75th percentile). Differences between groups were assessed using a Chi-squared test or Fisher’s exact test, and Student’s *t* test or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. A *p* < 0.05 was considered statistically significant.

The measurement of PAC-CO was considered to be the gold standard measurement for comparison. PWD-CO measurements were compared to the PAC-CO measurements for each individual time-point. Comparisons between these measurements were performed by the linear technique described by Bland and Altman [19]. We defined a clinically acceptable level of agreement between the two techniques when the percentage of error was less than 30% as described by Critchley and Critchley [20]. This cut-off is based on an assumption that a new device destined to monitor CO should have a similar level of precision as the gold standard technique, which in this case is the PAC-CO [21].

The mean differences between the two techniques (bias), the standard deviation (SD) and precision and percentage of error (PE), together with the 95% limits of agreement (LOA) were determined for both techniques. PE for agreement between the two techniques was calculated using the following equation:

$$PE_{PAC-PWD} = \sqrt{[(precision_{PAC})^2 + (precision_{PWD})^2]}$$

The coefficient of variation (CV) and coefficient of error (CE) were also calculated for both techniques and between them.

The intra- and inter-observer variability was measured by the coefficient of intraclass correlation (CIC) and organized according to the Fleiss kappa scale (Fleiss index). A CIC greater > 0.6 was considered acceptable. Data were analyzed using the SPSS Statistics for windows version 15.0 (IBM corp. Armonk, NY, USA).

Results

Patients

A total of 42 critically ill patients were assessed for enrollment in this study. Among them, 14 patients (33.3%) were excluded due to inability to acquire a high-quality image

from the parasternal long-axis view to measure LVOTd or apical 5-chamber view to measure VTI. An additional eight patients (19%) were excluded due to atrial fibrillation ($n=5$), aortic valve disease ($n=2$), or technical difficulties in obtaining the PAC-CO measurement ($n=1$).

Data were analyzed from 20 subjects [mean age 67 (± 14) years], 70% males]. Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Briefly, the most common diagnosis for ICU admission was septic shock (45%). The majority of patients were receiving mechanical ventilation (90%) and vasopressor medications (80%).

Compared to included patients, the excluded patients had a faster heart rate and required higher norepinephrine doses. Variables associated with inability to acquire high-quality echocardiographic views were an abdominal wall dressing ($p=0.043$) and high tidal volumes ($p=0.008$) (Table 2).

Data measurements

PWD-CO was acquired successfully in 20 patients. To acquire the desired measurements with PWD-CO and PAC-CO, a mean of 54 (± 23) min elapsed to perform a complete examination, from setting up the ultrasound machine for the PWD-CO measurement to acquiring the PAC-CO measurement. For measurement of the PWD-CO alone, a mean of 12 (± 4) min elapsed. The mean LVOTd was 1.92 cm (± 0.13 cm) and the mean VTI was 20.85 cm (± 3.72 cm). The average PWD-CO was 5.22 L/min (± 1.17 L/min), which was less than the average PAC-CO of 6.26 L/min (± 1.96 L/min).

Pearson correlation index demonstrated a reasonable correlation between PWD-CO and PAC-CO measurements ($r=0.78$, $p<0.0001$) (Fig. 3). To compare CO by both techniques, a Bland–Altman analysis was performed and showed a bias of 1.03 L/min (± 1.27 L/min) with 95% limits of agreement ranging from -1.50 to 3.56 L/min (Fig. 4). Less difference was seen between both techniques in patients with reduced cardiac output. In those patients with $CO<6.5$ L/min, a bias of 0.46 L/min (± 0.88 L/min) with 95% limits of agreement of -1.29 to 2.22 L/min was found.

The bias, precision, level of agreement, percentage of error, coefficient of variation, and coefficient of error are listed in Table 3. The mean PE between PWD-CO and PAC-CO was 17%. In one patient, the mean PE was higher than 30%. In this case, cardiac rate was normal with a high stroke volume and we could not explain the reason for this outlier.

Finally, we found an excellent intra-observer and a good inter-observer agreement between the LVOTd and VTI measurements using the Fleiss kappa scale. Detailed results are shown in Table 4.

Table 1 Study population demographics and clinical characteristics

Characteristics	Number of patients (%)
Demographics	
Age, years ^a	67 (± 14)
Sex-male, n (%)	14 (70)
Time ICU admission—CO study, days ^a	6 (± 6)
Primary diagnosis, n (%)	
Septic shock	9 (45)
Respiratory failure	2 (10)
Surgical	2 (10)
Trauma	1 (5)
Other	6 (30)
Secondary diagnoses, n (%)	
DM	8 (40)
Hepatic cirrhosis	2 (10)
COPD	2 (10)
Solid cancer	6 (30)
CRF	2 (10)
Vital signs	
Heart rate, bpm ^a	88 (± 12)
MAP, mmHg ^a	75 (± 9)
BMI, kg/m ^{2a}	27 (± 3)
Vasopressors and inotropes	
Noradrenaline, n (%)	16 (80)
Noradrenaline, mcg/kg/min ^a	0.34 (± 0.24)
Dobutamine, n (%)	2 (10)
Dobutamine, mcg/kg/min ^a	5.56 (± 1.71)
Hemodynamics	
CVP, mmHg ^a	13 (± 4)
PAP, mmHg ^a	31 (± 6)
PCWP, mmHg ^a	15 (± 5)
Ventilation	
Mechanical ventilation, n (%)	18 (90)
FiO ₂ , % ^a	40 (± 10)
PEEP, cmH ₂ O ^a	7.78 (± 3.12)
Tidal volume, mL ^a	543 (± 70)
PaO ₂ , mmHg ^a	83 (± 15)
PaO ₂ /FiO ₂ ^a	216 (± 90)
Severity of illness	
SOFA ^a	8 (± 3)
APACHE II ^a	22 (± 9)
Mortality, n (%)	5 (25)

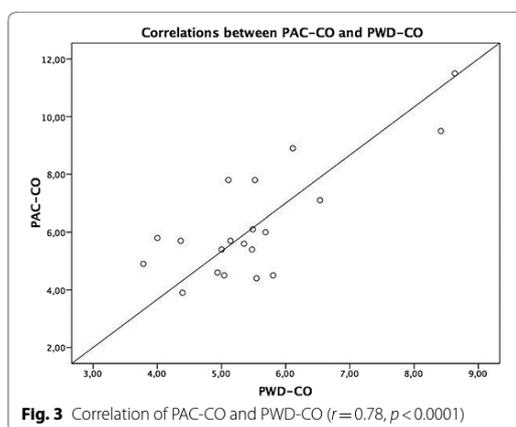
BMI: body mass index; DM: diabetes mellitus; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRF: chronic renal failure; SOFA: sequential organ-failure assessment; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation; MAP: mean arterial pressure; CVP: central venous pressure; PAP: systolic pulmonary arterial pressure; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; PEEP: positive end-expiratory pressure; VAC: vacuum-assisted closure; FiO₂: fraction of inspired oxygen; PaO₂: partial arterial pressure of oxygen

^a Mean \pm standard deviation

Table 2 Factors associated with inability to acquire echocardiographic views

	Possible to acquire			Not possible to acquire			<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	Mean	SD	<i>n</i> (%)	Mean	SD	
Age	34	66	13	8	68	19	0.721
BMI	33	28	5	7	29	9	0.631
Mechanical ventilation	27 (77)			8 (23)			0.563
Tidal volume (mL)	26	542	63	7	616	53	0.008
PEEP	26	7	3	8	6	1	0.116
Thoracic drain	7 (87)			1 (12)			0.503
Abdominal dressing	2 (40)			3 (60)			0.043

BMI: body mass index; mL: milliliters; PEEP: positive end-expiratory pressure; SD: standard deviation



Discussion

In this study, we found an acceptable agreement of CO measured by CCE vs. PAC with thermodilution, and the inter- and intra-observer reliability was high. These findings suggest that CO can be accurately measured in critically ill patients by intensivists with the basic CCE training. However, it is important to recognize that high-quality transthoracic images to calculate CO could only be obtained in about half of eligible patients.

Although studies since the 1980s have shown that PWD measurements can accurately determine CO [4–9], a few studies have compared PWD-CO vs. PAC-CO in non-selected, critically ill patients. A recently systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution [22] concluded that the two techniques are not interchangeable. Twenty-four studies of critically ill and non-critically ill patients were included and both transesophageal and transthoracic echocardiography were used in these studies. None of the studies assessed inter- and intra-observer variability. Important limitations of the studies in this systematic review were

small sample sizes, heterogeneity, and inadequate statistical analyses.

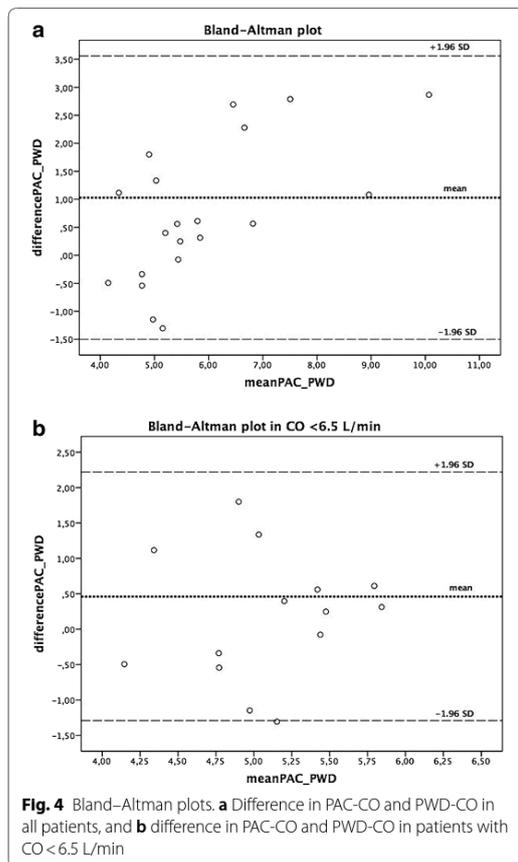
To our knowledge, one study that compared the use of PWD-CO vs. PAC-CO in critically ill patients found high accuracy and precision between the two techniques [23]. Although the design of this study is comparable to our study, the PWC-CO measurements were obtained by intensivists with extensive experience in CCE.

Similar to previously published studies, our bias analysis showed a systematic underestimation of CO by PDW compared to thermodilution by PAC [24]. This discrepancy was more notable in patients with high cardiac outputs (Fig. 4), probably related to the influence of high flow velocities and turbulent flow over the PWD signal, variability of the VTI angle [25], physiologic fluctuations in stroke volume, and size of the aortic valve orifice [26].

Strengths and limitations

Our study demonstrated that intensivists with basic CCE training can assess cardiac output in an unselected population of critically ill patients with an acceptable level of agreement between the PWD-CO and PAC-CO measurements. Although isolated CO values should be interpreted with caution, our findings indicate that PWD-CO measurements were accurate over a wide range of cardiac outputs, showing an even stronger correlation in patients with a cardiac output < 6.5 L/min, which can have important implications for the management of vasopressors and fluid therapy.

Additionally, our study is one of the few studies that assessed the inter- and intra-observer variability, and reported the challenges of acquiring high-quality transthoracic images by intensivists with basic CCE training. The intra-observer agreement was excellent and inter-observer agreement was good for ultrasound measurements of LVOT diameter, VTI, and CO. The coefficients of intraclass correlation were acceptable and similar to



values described in the literature [27], suggesting that serial measurements, even if performed by different observers with basic training, can be sufficiently reproducible in clinical practice. We also found a significant

association between abdominal wall dressings and poor-quality images.

Our study has several limitations. First, the total number of subjects from whom data was analyzed was small ($n=20$). Approximately half of the patients were excluded due to difficulty in acquiring high-quality images. This limitation of our study is similar to the other studies [28, 29] where high-quality images were not acquired due to use of mechanical ventilation and high levels of PEEP. Furthermore, use of PACs for hemodynamic monitoring has been progressively decreasing in our intensive care unit given the availability of non-invasive methods to measure CO. Thus, use of a PAC was left to the discretion of the attending physician when another less invasive methods of monitoring CO could not be utilized.

Another limitation of our study is the time required to acquire the CO measurements, which averaged close to an hour for a complete examination [mean 54 (\pm 23) min]. Although this amount of time would be impractical in clinical practice, it is important to note that several measurements were obtained to follow our research study protocol. Most important, the mean time to acquire only the PWD–CO was 12 min, which is realistic to perform in clinical practice. The time and accuracy of these measurements could potentially be improved if acquired by experienced intensivists or cardiac sonographers.

Finally, limited experience of the intensivists in our study was likely an important factor that reduced the accuracy of the PWD–CO measurements. This limited experience is probably due in part to the fact that standards for CCE education currently vary by country, and there is no widely accepted consensus on the training of intensivists [30], despite the recommendations of professional societies to define competencies for basic and advanced training levels [10, 11].

Although an acceptable level of agreement was achieved between CO measured by CCE vs. PAC, the effect of individual or serial measurements of CO on clinical outcomes in critically ill patients is unknown. A

Table 3 Agreement between PWD–CO and PAC–CO

	CO (mean, SD)	Prec.	Bias	95% LOA	PE	CE	CV
PAC	6.26 (1.96)	6%	–	–	–	0.03	0.05
PAC (CO < 6.5 L/min)	5.18 (0.70)	6%	–	–	–	0.03	0.05
PWD	5.22 (1.17)	15%	–	–	–	0.08	0.13
PWD (CO < 6.5 L/min)	4.72 (0.59)	16%	–	–	–	0.08	0.14
PWD–CO vs. PAC–CO	–	–	1.03	– 1.50 to 3.56	17%	0.09	–
PWD–CO vs. PAC–CO ^a	–	–	0.46	– 1.29 to 2.22	12%	0.06	–

CO: cardiac output; Prec.: precision; LOA: limits of agreement; IC: interval confidence; PE: percentage of error; CV: coefficient of variation; CE: coefficient of error; PWD–CO: cardiac output measured by pulse wave Doppler; PAC–CO: cardiac output measured by pulmonary artery catheter

^a Cohort of patients with CO < 6.5 L/min

Table 4 Intra- and inter-observer variability

	CIC	95% CI	p value	Fleiss index
Intra-observer				
LVOTd				
Observer 1	0.7	0.47–0.85	< 0.001	Good
Observer 2	0.8	0.65–0.91	< 0.001	Excellent
Observer 3	0.9	0.71–0.94	< 0.001	Excellent
VTI				
Observer 1	0.9	0.85–0.97	< 0.001	Excellent
Observer 2	0.9	0.79–0.95	< 0.001	Excellent
Observer 3	0.9	0.73–0.94	< 0.001	Excellent
Inter-observer				
CO	0.6	0.31–0.82	< 0.001	Good

CIC: coefficient of intraclass correlation; CI: confidence interval; LVOTd: left-ventricular outflow tract diameter; VTI: velocity time integral; CO: cardiac output

recent study found a moderate level of agreement in the hemodynamic assessments performed using transpulmonary thermodilution (TPT) vs. CCE in ventilated patients with septic shock. However, there was no impact in mortality or lactate clearance [31]. Future studies should explore the impact of assessing CO by CCE on mortality and other important clinical outcomes.

Conclusion

In conclusion, our findings demonstrate that intensivists with basic critical care echocardiography training can accurately and reliably measure CO in critically ill patients compared to gold standard measurements using a pulmonary artery catheter. However, an important limitation is the inability to obtain high-quality transthoracic images to calculate CO in approximately half of eligible patients.

Additional file

Additional file 1. PWD-CO vs. PAC-CO Data.

Abbreviations

CO: cardiac output; PAC: pulmonary artery catheter; TTE: transthoracic echocardiography; TEE: transesophageal echocardiography; CCE: critical care echocardiography; ICUs: intensive-care units; PWD: pulsed-wave Doppler ultrasound; LVOTd: left-ventricular outflow tract diameter; VTI: left-ventricular outflow tract velocity time integral; HR: heart rate; CVP: central venous pressure; MAP: mean arterial blood pressure; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; SOFA: Sequential Organ-Failure Assessment score; MV: mechanical ventilation; PEEP: positive end-expiratory pressure; SV: stroke volume; SD: standard deviations; LOA: limits of agreement; PE: precision; CV: coefficient of variation; CE: coefficient of error; CIC: coefficient of intraclass correlation.

Authors' contributions

All authors contributed to study conception and design, data analysis, and drafting the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Critical Care Department, Joan XXIII-University Hospital, Mallafre Guasch 4, 43007 Tarragona, Spain. ² Critical Care Department, Hospital del Mar-Research Group in Critical Illness (GREPAC), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, Spain. ³ Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, TX, USA. ⁴ Division of General & Hospital Medicine, University of Texas Health San Antonio, San Antonio, TX, USA. ⁵ Section of Hospital Medicine, South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, TX, USA.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

The authors added the database of the present study as Additional file 1.

Consent for publication

It was obtained a consent for participation and for publication.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee. It was obtained an informed consent for all patients.

Funding

There was no funding to support this study.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 10 September 2018 Accepted: 15 February 2019

Published online: 16 April 2019

References

- Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV (1996) The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 276(11):889–897
- Ceccconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40(12):1795–1815
- Ihlen H, Amlie JP, Dale J (1984) Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 51(1):54–60
- McLean AS, Needham A, Stewart D, Parkin R (1997) Estimation of cardiac output by noninvasive echocardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesth Intensive Care* 25(3):250–254
- Axler O, Megarbane B, Lentschener C (2003) Comparison of cardiac output measured with echocardiographic volumes and aortic Doppler methods during mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 29(1):208–217
- Evangelista A, Garcia-Dorado D, Del Castillo H (1995) Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 25(3):710–716
- Schuster AH, Nanda NC (1984) Doppler echocardiographic measurement of cardiac output: comparison with a non-golden standard. *Am J Cardiol* 53(1):257–259
- Mayer SA, Sherman D, Fink ME (1995) Noninvasive monitoring of cardiac output by Doppler echocardiography in patients treated with volume expansion after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 23(9):1470–1474
- Vignon P, Mentec H, Terre S (1994) Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 106(6):1829–1834

10. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P (2009) American College of Chest Physicians/La Société de Réanimation de Langue Française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 135(4):1050–1060
11. Expert Round Table on Ultrasound in ICU (2011) International expert statement on standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med* 37(7):1077–1083
12. Orde S, Slama M, Hilton A, Yastrebov K, McLean A (2017) Pearls and pitfalls in comprehensive critical care echocardiography. *Crit Care* 21(1):279
13. Price S, Via G, Sloth E, Guaracino F, Breikreutz R, Catena E, Talmor D, World Interactive Network Focused On Critical UltraSound ECHO-ICU Group (2008) Echocardiography practice, training and accreditation in the intensive care: document for the World Interactive Network Focused on Critical Ultrasound (WINFOCUS). *Cardiovasc Ultrasound* 6:49
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13(10):818–829
15. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26(11):1793–1800
16. Dinh VA, Ko HS, Rao R, Bansal RC, Smith DD, Kim TE, Nguyen HB (2012) Measuring cardiac index with a focused cardiac ultrasound examination in the ED. *Am J Emerg Med* 30(9):1845–1851
17. Armstrong W, Ryan T (2000) Feigenbaum's echocardiography, 7th edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
18. Jansen JRC, Schreuder JJ, Bogaard JM, Van Rooyen W, Versprille A (1981) Thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 51(3):584–591
19. Bland JM, Altman DG (1986) Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307–310
20. Critchley LA, Critchley JA (1999) A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput* 15(2):85–91
21. Taylor RW, Clavin JE, Matuschat GM (1997) Pulmonary artery catheter consensus conference: the first step. *Crit Care Med* 25(12):910–925
22. Wetterslev M, Möller-Sørensen H, Johansen RR, Perner A (2016) Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. *Intensive Care Med* 42(8):1223–1233
23. Mercado P, Maize J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, Riviere A, Bonef O, Soupison T, Tribouilloy C, de Cagny B, Slama M (2017) Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care* 21(1):136
24. Valtier B, Chollet BP, Belot JP (1998) Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respir Crit Care Med* 158:77–83
25. Espersen K, Jensen EW, Rosenborg D (1995) Comparison of cardiac output measurement techniques: thermodilution, Doppler, CO₂-rebreathing and the direct Fick method. *Acta Anaesthesiol Scand* 39(2):245–251
26. Fisher DC, Sahn DJ, Friedman MJ, Larson D, Valdes-Cruz LM, Horowitz S, Goldberg SJ, Allen HD (1983) The mitral valve orifice method for non invasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output. *Circulation* 67(4):872–877
27. Prieto L, Lamarca R, Casado A (1998) Assessment of the reliability of clinical findings: the intraclass correlation coefficient. *Med Clin* 110(4):142–145
28. Bousuges A, Blanc P, Molenat F (2002) Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med* 30(2):362–367
29. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA (1995) Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol* 75(17):1256–1262
30. Labbé V, Ederhy S, Pasquet B, Miguel-Montanes R, Rafat C, Hajage D, Gaudry S, Dreyfuss D, Cohen A, Fartoukh M, Ricard JD (2016) Can we improve transthoracic echocardiography training in non-cardiologist residents? Experience of two training programs in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 6(1):44
31. Vignon P, Begot E, Mari A, Silva S, Chimot L, Delour P, Vargas F, Filloux B, Vandroux D, Jabot J, François B, Pichon N, Clavel M, Levy B, Slama M, Riupoulene B (2018) Hemodynamic assessment of patients with septic shock using transpulmonary thermodilution and critical care echocardiography: a comparative study. *Chest* 153(1):55–64

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

11.2 Artículo derivado del segundo estudio

Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches

Cardiac output in critically ill patients can be estimated easily and accurately using the minute distance obtained by pulsed wave doppler.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	SHOCK-D-23-00210
Full Title:	Cardiac output in critically ill patients can be estimated easily and accurately using the minute distance obtained by pulsed wave doppler.
Article Type:	Clinical Aspects (Human Subjects)
Corresponding Author:	christian villavicencio lujan, M.D Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII SPAIN
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	christian villavicencio lujan, M.D
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	christian villavicencio lujan, M.D Xavier Daniel Marc Cartanya Julen Leache Cristina Ferré Marina Roure Marc Vives María Bodí Alejandro Rodriguez
Order of Authors Secondary Information:	

**Cardiac output in critically ill patients can be estimated easily and accurately using the
minute distance obtained by pulsed wave doppler.**

Christian Villavicencio^{1*}. Christiananda@hotmail.com

Xavier Daniel¹. Xdaniel92@gmail.com

Marc Cartanya¹. marccartanya@gmail.com

Julen Leache¹. Julen88@hotmail.com

Cristina Ferré¹. Cristinaferremas@gmail.com

Marina Roure¹. Marinaroure@gmail.com

María Bodí³. Mbodi.hj23.ics@gencat.cat

Alejandro Rodríguez³. Ahr1161@yahoo.es

Marc Vives². marcvives50@gmail.com

¹Critical Care Department, Joan XXIII - University Hospital, Tarragona, Spain

²Department of Anesthesiology & Critical Care, Clínica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Av. Pio XII, 36. 31008 Pamplona, Navarra, Spain

³Critical Care Department, Hospital Universitari Joan XXIII, URV/IISPV/CIBERES, 43005 Tarragona, Spain

*Corresponding author: Christian Villavicencio. Dr. Mallfré Guasch, 4, 43005. Tarragona Phone: 977295818. Fax 977214768. christiananda@hotmail.com.

ABSTRACT

Background: Cardiac output (CO) assessment is essential for management of patients with circulatory failure. Among the different techniques used for their assessment, pulsed-wave Doppler cardiac output (PWD-CO) has proven to be an accurate and useful tool. Despite this, assessment of PWD-CO could have some technical difficulties, especially in the measurement of left ventricular outflow tract diameter (LVOTd). The use of a parameter that avoids LVOTd in the PWD-CO formula could be a simple and useful way to assess the cardiac output in critically ill patients. For this reason,

The aim of this study was to evaluate the correlation and agreement between PWD-CO and minute distance (MD).

Methods: prospective, observational study was conducted over 2 years in a 30-bed intensive care unit (ICU). Adult patients who required CO monitoring were included. Clinical echocardiographic data were collected within the first 24 h and subsequently on at least two more occasions during the first week of ICU stay. PWD-CO was calculated using the average value of three LVOTd and velocity-time integral (VTI) measurements, and heart rate (HR). MD was obtained from the product of $VTI \times HR$. PWD-CO was correlated with MD using linear regression. CO was quantified from the MD (MD-CO) using the equation defined by linear regression. Bland-Altman analysis was also used to evaluate the level of agreement between MD-CO and PWD-CO. The percentage error (PE) was calculated.

Results: In total, 98 patients and 167 CO measurements were performed. Sixty-seven (68%) were male, the median age was 66 years (IQR 53-75) and the median APACHE II score was 22 (IQR 16-26). The most common cause of admission was shock in 81 (82.7%) patients. 69 (70.4%) patients were mechanically ventilated and 68 (70%) required vasoactive drugs. The median CO was 5.5 L/min (IQR 4.8 – 6.6) and the median MD was 1850 cm/min (IQR 1520-2160). There was a significant correlation between PWD-CO and MD-CO in the general population ($R^2=0.7$; $p < 0.05$). This Correlation improved when left ventricular ejection fraction (LVEF) was less than 60% ($R^2 = 0.85$, $p < 0.05$). Bland-Altman analysis showed good agreement between PWD-CO and MD-CO in the general population (bias 0.02 L/min with 95% LOA -1.92 to +1.92 L/min) and agreement was better in patients with LVEF less than 60% (bias 0.005 L/min with 95% LOA -1.56 to 1.55 L/min). The PE was 17% in both cases.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Conclusions: Measurement of minute distance in critically ill patients provides a simple and accurate estimate of cardiac output, especially in patients with reduced or preserved LVEF. This would allow earlier cardiovascular assessment in patients with circulatory failure, which is of particular interest in difficult clinical or technical conditions.

Conflict of Interest declaration: The authors declare that they have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Keywords: Cardiac output, pulsed wave Doppler, minute distance, Shock, intensive care, ejection fraction.

INTRODUCTION

1
2 The main objective in the management of patients with circulatory failure is to achieve adequate
3 organ perfusion and oxygen delivery to meet tissue requirements. To achieve this goal, the
4 assessment of cardiac output (CO) is essential as it allows the identification of the type of shock,
5 selection of the most appropriate therapeutic intervention, and evaluation of the response to
6 therapy.¹¹ Various technics are currently used to measure CO in critically ill patients. Among them,
7 pulsed wave Doppler cardiac output (PWD-CO) has shown reasonable agreement with standard
8 thermodilution techniques such as pulmonary artery catheter (PAC) and transpulmonary
9 thermodilution.² It is therefore proposed as a useful tool for the early assessment of patients in
10 shock.³⁻⁵ This is mainly because of its ability to determine the type of shock (hypovolemia, cardiac
11 dysfunction, cardiac tamponade, acute cor pulmonale, and/or a distributive circulation) and to
12 infer immediate therapeutic decisions ⁶⁻⁸, but also because of some specific characteristics such
13 as non-invasiveness, low cost, bedside application, and widespread availability.

14 The measurement of PWD-CO combines the recording of the left ventricular outflow tract velocity-
15 time integral (VTI) and calculation of the left ventricular outflow tract diameter (LVOTd). However,
16 while the measurement of LVOT VTI can be a feasible and reliable parameter for assessment in
17 the Intensive care medicina (ICU) or emergency department⁹, the difficulties in measuring LVOTd
18 can reach up to 40-60% of cases, especially in patients on mechanical ventilation with high PEEP
19 levels.¹⁰⁻¹³ Considering these technical difficulties and the fact that any change in the CO is
20 essentially due to variations in the LVOT VTI or heart rate (HR). It could be argued that the use
21 of a parameter that avoids LVOTd in the PWD-CO formula could be a simple, reliable, and useful
22 way to assess cardiac output in critically ill patients. This parameter could be the minute distance
23 (MD), defined as the product of VTI and HR.

24 Therefore, the aim of the present study was to investigate the correlation and agreement between
25 PWD-CO and MD in critically ill patients and to evaluate factors that influence this relationship,
26 such as left ventricular ejection fraction (LVEF).
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

MATERIAL AND METHODS

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Study design

This prospective, observational study was conducted over 2 years from November 2019 to October 2021 in a 30-bed intensive care unit (ICU) in a university hospital (Tarragona, Spain). Approval was obtained from the Ethics Committee of the Joan XXIII University Hospital (Ref. CEIM:130/2019), and the study was considered to have minimal risk to the participants. Informed consent was obtained from each participant or their next kin.

Patients

The inclusion criteria were as follows: patients older than 18 years with a diagnosis of shock that required transthoracic echocardiography. Monitoring was decided by the treating physician in accordance with the protocols of our ICU and the European Society of Intensive Care Medicine Task Force.¹⁴ The investigators did not change the medical management based on the results of this study.

The exclusion criteria included a medical history of congenital heart disease, severe tricuspid regurgitation, severe aortic regurgitation, aortic stenosis, pregnancy, atrial fibrillation, and low-quality images.

Data collection

Anthropometric data were obtained from the medical records or relatives. In some cases, weight and height were measured in the ICU.

We defined Shock as: Systolic arterial pressure <90 mmHg or mean arterial pressure (MAP) <70 mmHg or decrease \geq 40 mmHg from baseline, associated with some evidence of tissue hypoperfusion: poor peripheral perfusion (cold skin, lividity, prolonged capillary refill > 2sec), oliguria: diuresis <0.5/ kg/h, altered mental status (disorientation, clouding, or confusion), lactate > 2mEq / L or the need for vasoactive drugs.¹⁴

Study protocol and data measurements

Subjects were enrolled during the first 24 h after admission to the ICU. The following

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

demographic, clinical, and physiological data were collected: age, sex, weight, height, heart rate (HR), comorbidities, mean arterial blood pressure (MAP), diuresis, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II) ¹⁵, the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score ¹⁶, use of mechanical ventilation (MV), use of renal replacement therapy, and need for vasoactive drugs. All echocardiographic measurements were performed using a Phillips Sparq ultrasound system (Royal Phillips Electronics, Phillips Ultrasound, Bothell, USA) equipped with a 3.5 MHz phased-array transducer.

Measurements were performed by senior intensivists during routine echocardiographic studies in critically ill patients. All ultrasound images obtained were stored in a digital format.

Once a subject was enrolled, we performed echocardiographic measurements within the first 24 h and subsequently on at least two more occasions during the first week of their ICU stay.

The left ventricular ejection fraction (LVEF) was calculated using the monoplane or biplane method of disks from apical two- and four-chamber views.

PWD-CO was calculated using the average value of the three LVOTd measurements and the average of the three VTI values. ¹⁷ It was calculated as follows:

$$\text{CO} = \text{Stroke volume (SV)} \times \text{HR, where SV} = [(3.1416) \times (\text{LVOTd}/2)^2] \times \text{VTI}$$

LVOTd was obtained from a parasternal long-axis view (Figure 1). The distance from the inner edge to the inner edge of the LVOT was measured in a line parallel to the aortic annulus from the base of the right aortic valve coronary cusp to the base of the noncoronary cusp. VTI was measured by obtaining an apical 5-chamber view and then placing a pulsed-wave Doppler cursor in the LVOT below the aortic valve annulus (Figure 2). VTI was measured simultaneously in the respiratory cycle, ideally at the end of expiration. The Doppler signal was traced using cardiac software to calculate VTI. The HR was calculated using ultrasound cardiac software and not by physical examination or telemetry.

MD was calculated as: VTI x HR

Endpoints

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

The primary endpoint of our study was to assess the correlation and agreement between PWD-CO and MD. Secondary endpoints included the correlation of these measurements with high LVEF.

Statistical analysis

The normality of the data distribution was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Data are reported as number (percentage) for categorical variables, median (interquartile range (IQR)) for non-parametric variables, and median and standard deviation for parametric variables. PWD-CO was correlated with MD using linear regression. CO was quantified from the MD (MD-CO) using the equation defined by linear regression. Bland–Altman analysis was also used to evaluate the level of agreement between MD-CO and PWD-CO. The percentage error (PE) of agreement between the two techniques was calculated using the following equation:

$$PE \text{ PAC-PWD} = \sqrt{[(\text{precision PAC})^2 + (\text{precision PWD})^2]}.$$

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Patient characteristics at admission

A total of 98 patients requiring PWD-CO monitoring at ICU admission were included in the study. Sixty-seven (68%) were male, the median age was 66 years (IQR 53-75) and the median APACHE II score was 22 (IQR 16-26). The most common cause of admission was shock in 81 (82.7%) patients. 69 (70.4%) patients were mechanically ventilated and 68 (70%) required vasoactive drugs. We assessed LVEF in 45% of patients, with a mean of 51.1 (SD ±14.1). The baseline characteristics of the general population are shown in Table 1.

Cardiac Output measurements

From 241 echocardiographic studies, CO was measured in 167 patients (Figure 3). The median CO was 5.5 L/min (IQR 4.8 – 6.6) and the median MD was 1850 cm/min (IQR 1563-2160) (Table

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

The primary endpoint of our study was to assess the correlation and agreement between PWD-CO and MD. Secondary endpoints included the correlation of these measurements with high LVEF.

Statistical analysis

The normality of the data distribution was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. Data are reported as number (percentage) for categorical variables, median (interquartile range (IQR)) for non-parametric variables, and mean and standard deviation for parametric variables. PWD-CO was correlated with MD using linear regression. CO was quantified from the MD (MD-CO) using the equation defined by linear regression. Bland–Altman analysis was also used to evaluate the level of agreement between MD-CO and PWD-CO. The percentage error (PE) of agreement between the two techniques was calculated using the following equation:

$$PE\ PAC-PWD = \sqrt{[(precision\ PAC)^2 + (precision\ PWD)^2]}.$$

All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 24.0. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Patient characteristics at admission

A total of 98 patients requiring PWD-CO monitoring at ICU admission were included in the study. Sixty-seven (68%) were male, the median age was 66 years (IQR 53-75) and the median APACHE II score was 22 (IQR 16-26). The most common cause of admission was shock in 81 (82.7%) patients. 69 (70.4%) patients were mechanically ventilated and 68 (70%) required vasoactive drugs. We assessed LVEF in 45% of patients, with a mean of 51.1 (SD ±14.1). The baseline characteristics of the general population are shown in Table 1.

Cardiac Output measurements

From 241 echocardiographic studies, CO was measured in 167 patients (Figure 3). The median CO was 5.5 L/min (IQR 4.8 – 6.6) and the median MD was 1850 cm/min (IQR 1563-2160) (Table

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

importantly, currently, many intensive care teams do not yet have a probe for their own unrestricted use.²³

For these reasons, it may be attractive the development of a simpler and more accurate method for assessing CO, such as MD. Accordingly, in our study, we confirmed a strong correlation between PWD-CO and MD. We also found that it was possible to extrapolate PWD-CO from MD with good agreement, avoiding errors related to the estimation of LVOTd, usually associated with body habitus, as well as the technique being compared. Although, currently, there is not enough literature to indicate that MD calculated from aortic flow velocity is related to CO in critically ill patients, some studies have explored this tool, with similar results to our study. Inatsugi et al. compared MD with CO measured by thermodilution during cardiovascular surgery in 32 patients and found that MD calculated from pulmonary venous flow velocity tracings was highly related to CO. They also showed that the trend of changes in MD was very similar to that of CO. This suggests that MD is strongly related to CO and that changes in CO can be estimated from MD.

²⁴In another study, Goldman et al. found that MD could be accurately measured in patients with cardiac pathology rather than CO because it was independent of body size, in contrast to the dependence of PWD-CO on body surface area (BSA) due to the measurement of LVOT. Thus, MD could be proportional to CO, as long as the LVOT area and aortic flow remained constant.²⁵ Conversely, in a report, Blancas et al.,²⁶ found a weak correlation between LVOT VTI and systolic volume index (SVI) determined by thermodilution. and Although these findings could be extrapolated to the correlation with MD, there were some factors that could affect their results, as they included patients with atrial fibrillation in 25% of cases. They also compared PWD-CO with two different thermodilution techniques, pulmonary artery catheter (PAC) and transpulmonary thermodilution, and found significant differences in patient characteristics in terms of LVOT VTI, BSA, and sex. This could be important because LVOTd and SVI, unlike VTI, are related to BSA.^{27,28}

Another finding of our study was that the correlation between PWD-CO and MD-CO improved in patients with LVEF < 60%. We also found that those patients with LVEF < 60% had significantly higher cardiac volumes and lower changes in these volumes compared to patients with LVEF > 60%. This may be explained by the large changes in ventricular and aortic diameters during the cardiac cycle in patients with hypovolemia, where there are relatively small ventricles compared

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

to patients with normal or dilated ventricles. In fact, previous data showed that PWD-CO was more accurate in patients with ventricular enlargement in the setting of extensive myocardial infarction with reduced LVEF.²⁰ In this regard, Madder et al assessed patients with non-dilated left ventricles and preserved LVEF and found that PWD didn't accurately reflect CI when compared to Fick or thermodilution methods.²⁹ Similar results were found in a study carried out in heart transplant recipients who had relatively normal sized left ventricles, showing worse agreement between PWD-CO and Thermodilution-CO. These authors evaluated the LVOTd using 3D echocardiography and found that the previous assumptions related to cylindrical geometry and laminar flow were inaccurate, the peak velocity was not laminar, and the LVOT area was elliptical rather than circular. In addition, the shape of the LVOT was dynamic over the cardiac cycle and under different haemodynamic conditions.³⁰ Consistent with these findings, some previous studies have shown that changes in arterial pressure can produce dynamic changes in the circumferential distensibility of the aortic diameter, which decreases as pressure increases.³¹ this could be an argument in favor of using MD as a parameter that avoids the errors of LVOT measurement.

Our study has several limitations:

The first and most important limitation is that we did not compare MD-CO with the standard thermodilution method for CO measurement. However, the aim of our study was to evaluate a simple and sufficiently accurate method of assessing CO using PWD without measuring LVOTd compared to the usual method. Furthermore, previous studies have compared PWD-CO with standard thermodilution methods and demonstrated its accuracy in CO measurement in both stable and critically ill patients.^{7,18}

Second, we did not assess the number of patients who were excluded or the reason for exclusion. This was probably due to, among other things, the logistical limitations imposed by the urgency of containing the COVID-19 pandemic. Therefore, we could not explain which cases were excluded because of an inability to obtain high-quality echocardiographic views or valvular regurgitation or other significant structural or functional abnormalities. However, we believe that previous studies provided a good indication of the proportion of patients that might affect the assessment of MD-CO.¹⁰⁻¹¹

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

Third, we were unable to assess the LVEF in 50% of measurements, mainly because of difficulties in obtaining high quality images. This prevented better assessment of ventricular sizes or volemia states, which might have helped us better understand the reasons for the lower correlation observed in patients with higher LVEF.

Fourth, our study did not evaluate hemodynamic changes following a therapeutic setting, which could have affected our results. However, the CO measurements were performed simultaneously to avoid discrepancies between the values obtained.

CONCLUSIONS

In critically ill patients, minute distance measurement provides a simple and accurate estimate of cardiac output, especially in patients with reduced or preserved LVEF.

A minute distance would allow earlier cardiovascular assessment in patients with circulatory failure, which is of particular interest in difficult clinical or technical conditions. It could also have a major impact on daily management by allowing serial non-invasive monitoring. However, further research is required to assess its impact on daily practice.

REFERENCES

1. Torchio F, Garatti A, Ronco D, Matteucci M, Massimi G, Lorusso R. Left ventricular pseudoaneurysm: the niche of post-infarction mechanical complications. *Ann Cardiothorac Surg*. 2022 May;11(3):290-298. doi: 10.21037/acs-2022-ami-25.
2. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Wagner D, Desbiens N, Goldman L, Wu AW, Califf RM, Fulkerson WJ Jr, Vidaillet H, Broste S, Bellamy P, Lynn J, Knaus WA. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996 Sep 18;276(11):889-97. doi: 10.1001/jama.276.11.889.
3. Vincent JL and De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726-34. doi: 10.1056/NEJMra1208943.
4. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, Monnet X, Morelli A, Myatra SN, Perel A, Pinsky MR, Saugel B, Teboul JL, Vieillard-Baron A, Vincent JL. Alternatives to the Swan-Ganz Catheter. *Intensive Care Med*. 2018 Jun;44(6):730-741. doi: 10.1007/s00134-018-5187-8.
5. Mercadal J, Borrat X, Hernández A, Denault A, Beaubien-Souligny W, González-Delgado D, Vives M; Spanish Critical Care Ultrasound Network Group. A simple algorithm for differential diagnosis of hemodynamic shock based on left ventricle outflow tract velocity-time integral measurement: A case series. *Ultrasound J*. 2022 Aug 24;14(1):36. doi: 10.1186/s13089-022-00286-2.
6. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Sep;21(9):700-7. doi: 10.1017/s0265021504009068.
7. Mercado P, Maizel J, Beyls C, Titeca-Beauport D, Joris M, Kontar L, Riviere A, Bonaf O, Soupison T, Tribouilloy C, de Cagny B, Slama M. Transthoracic echocardiography: an

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care*. 2017 Jun 9;21(1):136. doi: 10.1186/s13054-017-1737-7.

8. Villavicencio C, Leache J, Marin J, Oliva I, Rodriguez A, Bodí M, Soni NJ. Basic critical care echocardiography training of intensivists allows for reproducible and reliable measurements of cardiac output. *Ultrasound J*. 2019 Apr 16;11(1):5. doi: 10.1186/s13089-019-0120-0.

9. Bergenzaun L, Gudmundsson P, Öhlin H, Düring J, Ersson A, Ihrman L, Willenheimer R, Chew MS. Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care. *Crit Care*. 2011 Aug 16;15(4):R200. doi: 10.1186/cc10368.

10. Vignon P, Mentec H, Terré S, Guéret P al.. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest*. 1994 Dec;106(6):1829-34. doi: 10.1378/chest.106.6.1829.

11. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol*. 1995 Jun 15;75(17):1256-62. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80773-5.

12. Cook CH, Praba AC, Beery PR, Martin LC, et al.. Transthoracic echocardiography is not cost-effective in critically ill patients. *J Trauma*. 2002 Feb;52(2):280-4. doi: 10.1097/00005373-200202000-00013.

13. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Cohen NH al.. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):152-8. doi: 10.1016/0735-1097(95)00129-n.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

14. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
15. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al.. APACHE II: Severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985 Oct;13(10):818-29.
16. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793-800. doi: 10.1097/00003246-199811000-00016.
17. Armstrong W, Ryan T (2000) Feigenbaum's echocardiography, 7th Edn. Lippincot William and Wilkins, Philadelphia
18. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J.: Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 1;25(3):710-6. doi: 10.1016/0735-1097(94)00456-z.
19. Ihlen H, Amlie JP, Dale J, Forfang K, Nitter-Hauge S, Otterstad JE, Simonsen S, Myhre E. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1984 Jan;51(1):54-60. doi: 10.1136/hrt.51.1.54.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

20. Schuster AH, Nanda NC. Doppler echocardiographic measurement of cardiac output: comparison with a non-gold standard. *Am J Cardiol.* 1984 Jan 1;53(1):257-9. doi: 10.1016/0002-9149(84)90723-9.
21. McLean AS, Needham A, Stewart D, Parkin R. Estimation of cardiac output by non-invasive echocardiographic techniques in the critically ill subject. *Anaesth Intensive Care.* 1997 Jun;25(3):250-4. doi: 10.1177/0310057X9702500307.
22. Axler O, Megarbane B, Lentschener C, Fernandez H: Comparison of cardiac output measured with echocardiographic volumes and aortic Doppler methods during mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2003 Feb;29(2):208-17. doi: 10.1007/s00134-002-1582-1.
23. Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, Pinsky MR, Pulido J, Mayo P, Fletcher N. Decade of progress in critical care echocardiography: A narrative review. *Intensive Care Med.* 2019 Jun;45(6):770-788. doi: 10.1007/s00134-019-05604-2.
24. M K H J S The minute distance obtained from pulmonary venous flow velocity using transesophageal pulsed Doppler echocardiography is related to cardiac output during cardiovascular surgery. *J Med Invest.* 2005 Aug;52(3-4):178-85. doi: 10.2152/jmi.52.178.
25. Goldman JH, Schiller NB, et al.: Usefulness of stroke distance by echocardiography as a surrogate marker of cardiac output that is independent of sex and size in a normal population. *Am J Cardiol.* 2001 Feb 15;87(4):499-502, A8. doi: 10.1016/s0002-9149(00)01417-x.
26. Blancas R, Martínez-González Ó, Ballesteros D, Núñez A, Luján J, Rodríguez-Serrano D, Hernández A, Martínez-Díaz C, Parra CM, Matamala BL, Alonso MA, Chana M. Lack of correlation between left ventricular outflow tract velocity time integral and stroke

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62

volume index in mechanically ventilated patients. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2019 Mar;43(2):73-78. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2017.11.012.

27. Leye M, Brochet E, Lepage L, Cueff C, Boutron I, Detaint D, Hyafil F, lung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Size-adjusted left ventricular outflow tract diameter reference values: a safeguard for the evaluation of the severity of aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 May;22(5):445-51. doi: 10.1016/j.echo.2009.02.007.

28. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Yeh J, Howard BV, Fabsitz RR, Welty TK. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation*. 2001 Feb 13;103(6):820-5. doi: 10.1161/01.cir.103.6.820.

29. Maeder MT, Karapanagiotidis S, Dewar EM, Kaye DM. Accuracy of Echocardiographic Cardiac Index Assessment in Subjects with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2015 Nov;32(11):1628-38. doi: 10.1111/echo.12928.

30. Lodato JA, Weinert L, Baumann R, Coon P, Anderson A, Kim A, Fedson S, Sugeng L, Lang RM. Use of 3-dimensional color Doppler echocardiography to measure stroke volume in human beings: comparison with thermodilution. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Feb;20(2):103-12. doi: 10.1016/j.echo.2006.07.010.

31. Greenfield JC, JR and Patel DJ. Relationship between pressure and diameter in the ascending aorta of men *Circ Res*. 1962 May;10:778-81. doi: 10.1161/01.res.10.5.778.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63

Table 1. Baseline characteristics of general population

VARIABLES	POPULATION (N 98)
DEMOGRAPHICS	
Age, median (IQR)	66 (53-75)
Male, n (%)	67 (68.4%)
BMI, median (IQR)	26.1 (23.7-30.4)
BSA, mean (\pm SD)	1.87 (\pm 0.19)
Overweight, n (%)	31 (31.6%)
Obesity, n (%)	25 (25.5%)
Hypertension, n (%)	52 (53.1%)
Diabetes mellitus, n (%)	31 (31.6%)
Chronic renal disease, n (%)	8 (8.2%)
COPD, n (%)	13 (13.3%)
Cardiovascular disease, n (%)	7 (7.1%)
Immunosuppression, n (%)	27 (27.6%)
SEVERITY SCORE	
APACHE II, median (IQR)	22 (16-26)
AT ADMISSION	
Sepsis, n (%)	75 (76.5%)
Lactate at admission mmol/L, median (IQR)	2.7 (1.8-4)
Shock, n (%)	81 (82.7%)
>Septic shock, n (%)	51 (62.9%)
LVEF at admission, median (\pm SD), [n]	51.1 (\pm 14.1) [44]
ICU Mortality, n (%)	19 (19.4%)
Mechanical ventilation, n (%)	69 (70.4%)
BMI= Body mass index, BSA= Body Surface area, COPD= chronic obstructive pulmonary disease, APACHE II= Acute physiology and chronic evaluation score II, ICU= Intensive care unit. LVEF= Left ventricular ejection fraction.	

Table 2. Hemodynamic parameters of the measurements

HEMODYNAMIC PARAMETERS	MEASUREMENTS	N=
		167
HR bpm, mean (\pm SD) [n]	90 (\pm 16.9)	
MAP mmHg, median (IQR) [n]	80.8 (75-90)	
Norepinephrine mcg/kg/min, median (IQR) [n]	0.4 (0.14-0.6) [105]	
LVOT VTI m/s, median (IQR) [n]	21 (18.3-24)	
Aortic peak velocity m/s, mean (\pm SD) [n]	125 (\pm 22.4) [62]	
Aortic acceleration, mean (\pm SD) [n]	2327 (\pm 865) [61]	
SVI ml/m ² , mean (\pm SD) [n]	19.9 (\pm 5.17)	
S' LV cm/s, median (IQR) [n]	11 (9.4-13.6) [57]	
LVOT diameter cm, median (IQR) [n]	1.96 (1.86-2.1)	
LV-EDVI ml/m ² , median (IQR) [n]	31.8 (25.9-41.7) [63]	
LV-ESVI ml/m ² , median (IQR) [n]	13.8 (9.6-17.7) [63]	
LVEF median (IQR) [n]	56 (47-63) [87]	
PWD-CO L/min, median (IQR) [n]	5.5 (4.8-6.6)	
MD cm/min, median (IQR) [n]	1850 (1563-2160)	
<p>HR= Heart rate, MAP= mean arterial pressure, VTI= velocity-time integral, SVI= stroke volume index, S' LV= S' left ventricle, LVOT diameter= left ventricular outflow tract diameter, LV-EDVI left ventricular end-diastolic volume index, LV-ESVI left ventricular end-systolic volume index, LVEF= Left ventricular ejection fraction, PWD-CO= pulsed wave doppler cardiac output, MD= Minute distance.</p>		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
--

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64

Table 3. Hemodynamic parameters according to LVEF.

HEMODYNAMIC PARAMETERS	LVEF >60% N=29	LVEF <60% N= 58	P Value
HR bpm, mean (±SD) [n]	90.3 (±17.8)	92 (±18.7)	0.664
MAP mmHg, median (IQR) [n]	80 (74-91)	81 (75-90)	0.708
Norepinephrine mcg/kg/min, median (IQR) [n]	0.6 (0.3-1) [14]	0.4 (0.13-0.42) [38]	0.021
LVOT VTI m/s, median (IQR) [n]	24.15 (21.9-27.5)	20 (17-22)	0.000
Aortic peak velocity m/s, mean (±SD) [n]	137.5 (±19.3) [20]	120 (±21.3) [38]	0.003
Aortic acceleration, mean (±SD) [n]	2740 (±831.2) [21]	2129 (±824.2) [36]	0.009
SVI ml/m ² , mean (±SD) [n]	22.8 (±4.8) [29]	19 (±5.7) [58]	0.003
S' LV cm/s, median (IQR) [n]	12.7 (10.9-15.15) [18]	10.3 (9.1-12) [35]	0.014
LVOT diameter cm, median (IQR) [n]	1.9 (1.8-2.05)	1.9 (1.8-2.1)	0.298
LV-EDVI ml/m ² , median (IQR) [n]	28.2 (23.1-38.6) [21]	32.2 (27.2-47.4) [40]	0.122
LV-ESVI ml/m ² , median (IQR) [n]	9.6 (7.5-14.5) [21]	15.5 (12.5-21) [40]	0.000
PWD-CO L/min, median (IQR) [n]	5.9 (5-7.2)	5.5 (4.3-6.7)	0.068
MD cm/min, median (IQR) [n]	2075 (1862-2365)	1822 (1486-2151)	0.003
LVEF= left ventricular ejection fraction, HR= Heart rate, MAP= mean arterial pressure, LVOT VTI= left ventricular outflow tract velocity-time integral, SVI= stroke volume index, S' LV= S' left ventricle, LVOT diameter= left ventricular outflow tract diameter, LV-EDVI left ventricular end-diastolic volume index, LV-ESVI left ventricular end-systolic volume index, PWD-CO= pulsed wave doppler cardiac output, MD= minute distance.			

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1. Left ventricular outflow tract diameter

Figure 2. Left ventricular outflow tract velocity-time integral

Figure 3. Flowchart of cardiac output measurements.

Figure 4. Correlation between PWD-CO and MD.

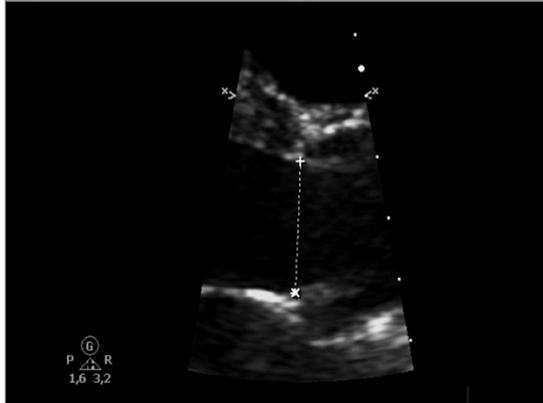
Figure 5. Correlation between PWD-CO and MD with LVEF < 60%.

Figure 6. Correlation between PWD-CO and MD-CO.

Figure 7. Correlation between PWD-CO and MD-CO with LVEF <60%.

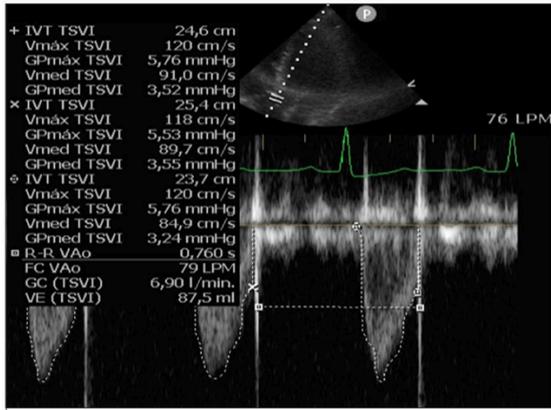
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1: Left ventricular outflow tract diameter



Measurement of the LVOTd from paraesternal long-axis-view.

Figure 2: Left ventricular outflow tract velocity-time integral



Measurement of the LVOT VTI from apical 5-chamber view.

Www

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 3. Flowchart of cardiac output measurements

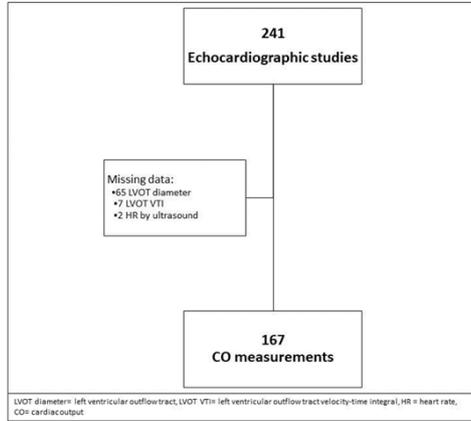
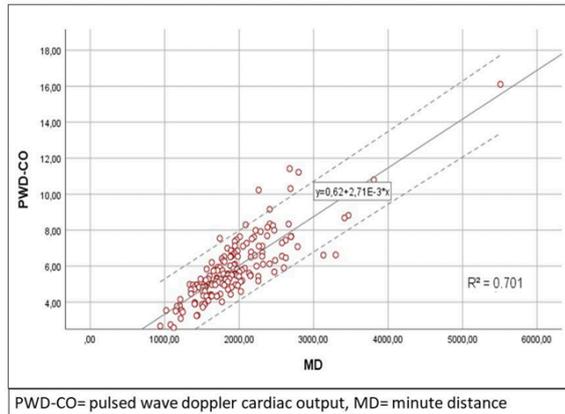


Figure 4: Correlation between PWD-CO and MD



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 5: Correlation between PWD-CO and MD, with LVEF <60%

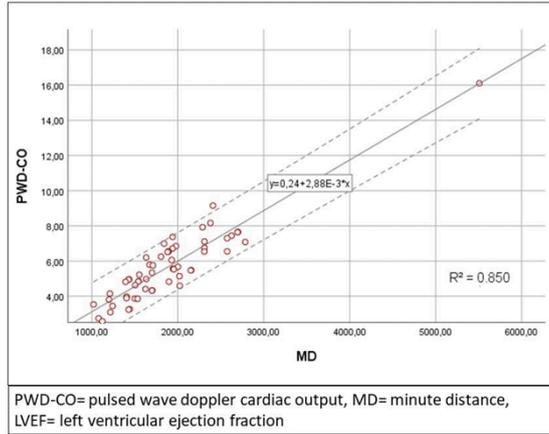
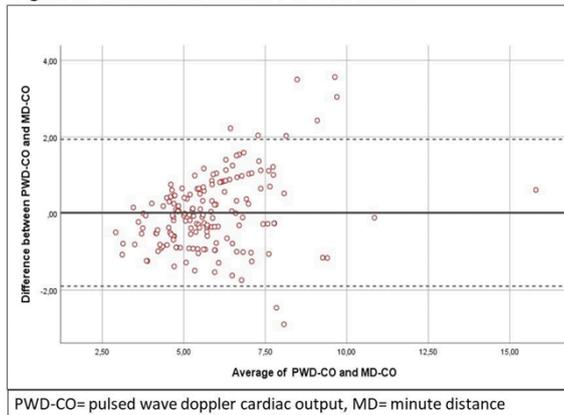
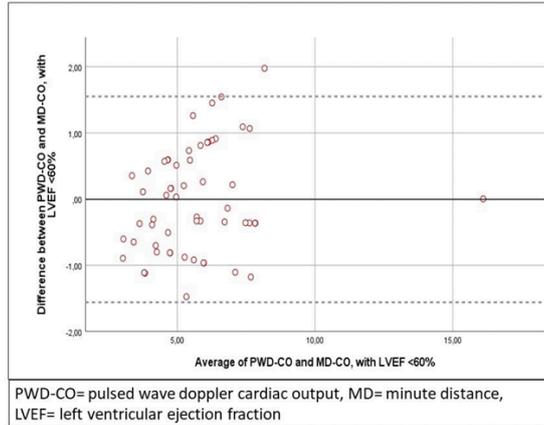


Figure 6: Correlation between PWD-CO and MD



1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 7: Bland Altman between PWD-CO and MD, with LVEF <60%



11.3 Otras publicaciones

11.3.1 Primer artículo

- Bardají A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Peiró ÓM, Bonet G, Castilho G, Fort-Gallifa I, Benavent C, Recio G, Gutiérrez C, **Villavicencio C**, Auguet T, Boqué C. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Jan;74(1):24-32. doi: 10.1016/j.rec.2020.08.027. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33144126; PMCID: PMC7561309.



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Original article

Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital



Alfredo Bardají,^{a,b,c,*} Anna Carrasquer,^{a,b,c} Raúl Sánchez-Giménez,^a Nisha Lal-Trehan,^a Víctor del-Moral-Ronda,^a Óscar M. Peiró,^a Gil Bonet,^a Gislaine Castilho,^{a,c} Isabel Fort-Gallifa,^d Clara Benavent,^d Gemma Recio,^d Cristina Gutiérrez,^d Christian Villavicencio,^e Teresa Auguet,^{b,c,f} and Carme Boqué^{b,c,g}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

^b Universidad Rovira Virgili, Tarragona, Spain

^c Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, Spain

^d Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona-Terres de l'Ebre, Institut Catalán de la Salut, Tarragona, Spain

^e Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

^g Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, Spain

Article history:

Received 3 June 2020

Accepted 18 August 2020

Available online 15 October 2020

Keywords:

Myocardial damage

Troponin

COVID-19

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiac troponin, a marker of myocardial injury, is frequently observed in patients with COVID-19 infection. Our objective was to analyze myocardial injury and its prognostic implications in patients with and without COVID-19 infection treated in the same period of time.

Methods: The present study included patients treated in a university hospital with cardiac troponin I measurements and with suspected COVID-19 infection, confirmed or ruled out by polymerase chain reaction analysis. The impact was analyzed of cardiac troponin I positivity on 30-day mortality.

Results: In total, 433 patients were distributed among the following groups: confirmed COVID-19 (n = 186), 22% with myocardial injury (n = 41); and ruled out COVID-19 (n = 247), 21.5% with myocardial injury (n = 52). The confirmed and ruled out COVID-19 groups had a similar age, sex, and cardiovascular history. Mortality was significantly higher in the confirmed COVID-19 group than in the ruled out group (19.9% vs 5.3%, $P < .001$). In Cox multivariate regression analysis, cardiac troponin I was a predictor of mortality in both groups (confirmed COVID-19 group: HR, 3.54; 95%CI, 1.70–7.34; $P = .001$; ruled out COVID-19 group: HR, 5.57; 95%CI, 1.70–18.20; $P = .004$). The predictive model analyzed by ROC curves was similar in the 2 groups ($P = .701$), with AUCs of 0.808 in the confirmed COVID-19 group (0.750–0.865) and 0.812 in the ruled out COVID-19 group (0.760–0.864).

Conclusions: Myocardial injury is detected in 1 in every 5 patients with confirmed or ruled out COVID-19 and predicts 30-day mortality to a similar extent in both circumstances.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario

RESUMEN

Introducción y objetivos: La elevación de la troponina cardíaca como marcador de daño miocárdico es un predictor pronóstico en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se desconoce su rendimiento en pacientes coetáneos con sospecha de COVID-19 pero con prueba de reacción en cadena de la polimerasa negativa.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes consecutivos atendidos en un hospital universitario con sospecha de COVID-19, confirmada o descartada mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa, todos ellos con determinaciones de troponina cardíaca I. Se analizó el impacto de la positividad de la troponina cardíaca I en la mortalidad a 30 días.

Resultados: Un total de 433 pacientes quedaron distribuidos en los siguientes grupos: COVID-19 confirmada (n = 186), el 22% de ellos con daño miocárdico (n = 41), y COVID-19 descartada (n = 247), el 21,5% de ellos con daño miocárdico (n = 52). Los grupos de COVID-19 confirmada y descartada tuvieron similares edad, sexo y antecedentes cardiovasculares. La mortalidad en el grupo de COVID-19 confirmada frente al de descartada fue significativamente superior (el 19,9 frente al 5,3%; $p < 0,001$). En ambos grupos, el daño miocárdico fue predictor de mortalidad en el análisis multivariado de regresión de

Palabras clave:

Daño miocárdico

Troponina

COVID-19

* Corresponding author at: Corresponding author: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallafre Guasch 4, 43005 Tarragona, Spain. E-mail address: abardaji.hj23.ics@gencat.cat (A. Bardají).

Cox (grupo de COVID-19 confirmada, HR = 3,54; IC95%, 1,70-7,34; p = 0,001; grupo de COVID-19 descartada, HR = 5,57; IC95%, 1,70-18,20; p = 0,004). El modelo predictivo analizado por curvas ROC fue similar en ambos grupos: COVID-19 confirmada, AUC = 0,808 (0,750-0,865); COVID-19 descartada, AUC = 0,812 (0,760-0,864) (p = 0,701).

Conclusiones: Se detecta daño miocárdico en 1 de cada 5 pacientes con infección por COVID-19 confirmada o descartada. En ambas circunstancias, el daño miocárdico es predictor de mortalidad a 30 días en similar grado.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

cTn: cardiac troponin
cTnI: cardiac troponin I
PCR: polymerase chain reaction

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 and has produced a global pandemic with colossal impact. The disease has a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from asymptomatic or minimally symptomatic episodes to severe respiratory failure requiring mechanical ventilation and death.¹ A number of prognostic markers have been identified that could facilitate early risk stratification in COVID-19 patients. These markers include advanced age and comorbidities such as cardiovascular disease, chronic lung disease, hypertension, and cancer,^{2,3} as well as several biochemical markers, including ferritin, leukopenia, and D dimer.⁴

COVID-19 has major cardiovascular repercussions and causes myocardial injury that can manifest as an increase in cardiac troponins (cTn).⁵ Several studies have indicated that elevated cTn could be another marker of poor prognosis, and therefore useful for identifying patients at high risk. The implication of cTn is unsurprising because myocardial injury in the absence of type 1 myocardial infarction is a general risk marker present in many clinical processes associated with possible cardiac involvement.⁶ To date, published studies of myocardial injury and COVID-19 have been conducted in regions where health care systems have been under immense strain due to the pandemic, with hospitals dedicated almost exclusively to the care of COVID-19 patients.^{7–11} The association between myocardial injury and COVID-19 prognosis has not been tested in regions where the health care burden has been lower and the care of COVID-19 patients has coexisted alongside that of patients with other diagnoses, often with an infectious etiology

METHODS

Study population

A retrospective observational study was conducted of all consecutive patients treated for suspected SARS-CoV-2 infection at a university hospital between March 16 and April 16 2020 and who had at least 1 available cardiac troponin I (cTnI) measurement. cTnI assay was included in the emergency department analytical protocol for patients with suspected COVID-19. Almost all patients were initially treated in the emergency department, and only those

with extremely severe symptoms were transferred to the intensive care unit (ICU). Patients with mild clinical symptoms and normal chest X-ray were discharged immediately, without a blood analysis.

Patients were identified for inclusion in the study by examining SARS-CoV-2 polymerase chain reaction (PCR) results and cTnI values for the same patients, determined in the hospital laboratory. When a patient had several cTnI determinations, the highest value was selected. Strong clinical suspicion of COVID-19 was confirmed or ruled out by further tests for SARS-CoV-2 antigens or antibodies.

Analyzed variables

Patient variables included demographic data, cardiovascular medical history and associated risk factors, the reason for attending the emergency department, clinical and analytical variables, electrocardiograms, imaging data (chest X-ray), and data from any other examinations performed. For hospitalized patients, additional variables were the need for ICU admission, the length of stay in the unit, and the need for mechanical ventilation. Clinical data for patients with elevated cTnI were assessed for imbalance between myocardial oxygen supply and demand (increased demand, especially tachycardia, or reduced supply, especially severe hypoxemia or hypotension); patients showing an oxygen imbalance were categorized as having type 2 myocardial infarction according to established criteria.¹² The study population was distributed into 4 groups according to the confirmation or exclusion of COVID-19 diagnosis and the positive or negative outcome of the cTnI assay.

The main outcome variable was 30-day mortality. Patients were followed up by accessing electronic medical records.

Laboratory assays

SARS-CoV-2 PCR assay

Viral RNA was purified with the RNeasy Mini Kit in a Qiacube Connect analyzer (QIAGEN, Germany). Reverse transcription PCR (RT-PCR) was performed in a CFX96 Touch System thermocycler (Bio-Rad Laboratories Inc, Hercules, United States) using a commercial kit that amplifies SARS-CoV-2 genes E, N, and RdRP (Allplex 2019-nCoV Assay, Seegene Inc, South Korea).

Antigen assay

SARS-CoV-2 antigens were detected by immunochromatography assay (Fluorescence Ag Rapid Test, BIOEASY Biotechnology Co, Ltd, China).

Antibody assay

Antibodies to SARS-CoV-2 were detected by immunochemiluminescence assay (COVID-19 VIRCLIA Monotest, Vircell SL, Spain).

Cardiac troponin I

cTnI was determined with a high-sensitivity troponin I immunoassay kit (Siemens, Advia Centaur, United States). The lower and upper detection limits were 2.5 and 25 000 ng/L, respectively, as established by the manufacturer. Determinations below the lower detection limit were assigned a value of 0 ng/L, and determinations above the upper limit were assigned a value of 25 000 ng/L. The reference limit for a positive cTnI determination was > 47 ng/L, which corresponds to the 99th percentile with a total analytical imprecision < 10% as expressed by the coefficient of variation.

Statistical analysis

Categorical variables are presented as number (%) and continuous variables as median [interquartile range]. Comparisons between categorical variables were made by chi-square test or the Fisher exact test, as appropriate. Continuous variables were compared by the Mann-Whitney *U* test. Survival was analyzed with the Kaplan-Meier method, and between-group comparisons were made using the log-rank test. To determine the association between myocardial injury and mortality, the groups with and without COVID-19 were analyzed by univariate and multivariate Cox regression. The adjusted model included variables showing significance in the univariate analysis or other clinically relevant variables. To prevent overadjustment, the model was restricted to 6 variables: age, history of hypertension, history of myocardial infarction, history of chronic lung disease, glomerular filtration rate on admission, and the presence of elevated cTnI. Univariate and multivariate Cox regression analyses were also conducted to assess the interaction between COVID-19 and elevated cTnI in the entire cohort. The proportionality assumption was verified using Schoenfeld residuals. The ability of cTnI to improve mortality prediction in the confirmed or ruled out COVID-19 groups was

assessed using a specially designed simple clinical model comprising age, history of hypertension, and glomerular filtration rate on admission. The predictive ability of this model was tested before and after adding cTnI by analysis of the ROC curve, the net reclassification improvement index, and the integrated discrimination improvement index. Finally, the ROC curve method was used to compare the predictive model between the 2 groups. All statistical analyses were performed using the STATA 14.2 statistical program (StatCorp, College Station, United States). Differences were considered statistically significant at $P < .05$.

This study forms part of a large research project investigating myocardial injury detected in patients treated in the emergency department and has local Ethics Committee approval.

RESULTS

During the study period, 2447 SARS-CoV-2 PCR tests were performed on samples from 1795 patients. A large number of these tests were on outpatients or patients from other catchment populations. In total, 26% of the samples were from patients treated at our hospital and who had at least one cTnI measurement. Patients with incomplete clinical or analytical data were excluded, as were those with a diagnosis of type 1 myocardial infarction, no suspicion of COVID-19, or a negative PCR assay. The final sample included 433 patients, of whom 186 (43%) had a confirmed COVID-19 diagnosis; 29 of these patients had a negative SARS-CoV-2 PCR assay but a positive serological antigen or antibody assay. COVID-19 infection was ruled out in the remaining 247 patients (57%). Elevated cTnI was detected in 41 patients (22%) in the confirmed COVID-19 group and in 52 patients (21%) in the ruled out COVID-19 group (figure 1).

Demographic data, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease histories are shown for the confirmed and ruled out COVID-19 patient groups in table 1. Differences between patients with and without myocardial injury are shown in the table 1 of the supplementary data and the table 2 of the supplementary data. Baseline patient characteristics categorized by 30-day survival for the whole cohort (confirmed and ruled out COVID-19 infection) are shown in the table 3 of the supplementary data. The variables showing an association with myocardial injury were similar in both patient groups: age, hypertension, dyslipidemia, a history of

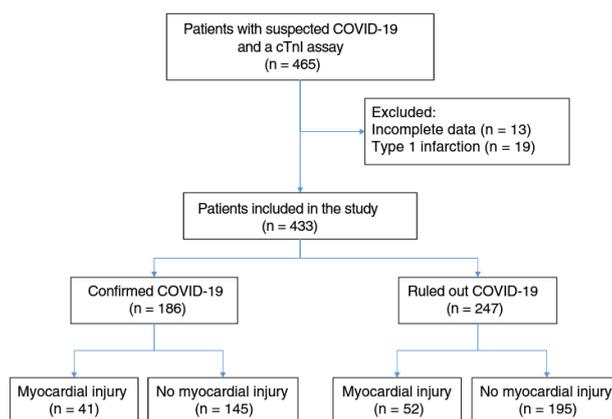


Figure 1. Patient flow chart. cTnI, cardiac troponin I.



Table 1
Baseline characteristics of patients in the confirmed and ruled out COVID-19 groups

	Confirmed COVID-19 n = 186	Ruled out COVID-19 n = 247	P
<i>Demographic variables</i>			
Age, y	67.5 [52.5-77.5]	68.5 [51.5-76.5]	.942
Men	111 (59.7)	137 (55.5)	.380
<i>Cardiovascular risk factors</i>			
Hypertension	80 (43.0)	122 (49.4)	.188
Diabetes mellitus	43 (23.1)	63 (25.5)	.567
Dyslipidemia	48 (25.8)	67 (27.1)	.758
Smoking	40 (21.5)	60 (24.3)	.496
<i>History of cardiovascular disease</i>			
Myocardial infarction	20 (10.8)	28 (11.3)	.848
Heart failure	14 (7.5)	27 (10.9)	.231
Peripheral artery disease	13 (7.0)	14 (5.7)	.574
Cerebrovascular disease	14 (7.5)	17 (6.9)	.797
Chronic kidney disease	22 (11.8)	30 (12.2)	.920
Chronic lung disease	31 (16.7)	58 (23.5)	.082

Data are expressed as No. (%) or median [interquartile range].

myocardial infarction, and a history of kidney disease. The main diagnoses among patients who tested negative for COVID-19 were respiratory infection (48%), other infections (12.2%), heart failure (8.1%), gastrointestinal disease (3.4%), neurological disorders (3.6%), and various other diagnoses.

Patients with confirmed COVID-19 more frequently presented with dyspnea, fever, and diarrhea, but the rates of coughing and muscle pain were similar to those in patients without COVID-19 (table 2 and the tables 4–6 of the supplementary data). The initial vital signs of confirmed COVID-19 patients showed small but significant differences from those of patients without COVID-19 (lower heart rate, lower systolic blood pressure, and lower oxygen saturation). Chest X-rays revealed a pattern of bilateral infiltration in almost 2 out of every 3 confirmed COVID-19 patients. Patients with and without COVID-19 showed no differences in baseline blood glucose, glomerular filtration rate, or hemoglobin. However, the 2 patient groups differed in the remaining analytical parameters. Confirmed COVID-19 patients had lower leukocyte, lymphocyte, and platelet counts, and while D dimer values were similar in the 2 groups, confirmed COVID-19 patients had higher levels of serum lactate dehydrogenase and C-reactive protein.

Patients with a confirmed COVID-19 diagnosis had a higher rate of hospitalization and ICU admission (mean admission time, 17 days). Confirmed COVID-19 patients also more frequently required mechanical ventilation (table 3 and table 7 of the supplementary data and table 8 of the supplementary data). Patients with and without COVID-19 showed no differences in the rate of pulmonary thromboembolism (0.5% and 1.2%, respectively) or the diagnosis of type 2 myocardial infarction (12.9% and 8.1%).

Treatments differed significantly between the 2 groups. Antibiotics were administered to 73% of confirmed COVID-19 patients, and two thirds of these patients were treated with hydroxychloroquine, almost half with lopinavir-ritonavir, one third with azithromycin, and a handful with corticosteroids (table 3). In-hospital mortality in the confirmed COVID-19 group was 18.8%, and 53.7% of these deceased patients had myocardial injury. In-hospital mortality among patients without COVID-19 was 4.1%, with myocardial injury detected in 13.5% of these patients (figure 2). The variables showing a statistical association with 30-day mortality among confirmed COVID-19 patients in the multivariate Cox logistic regression analysis were a history of

chronic lung disease, glomerular filtration rate on admission, and a positive cTnI assay; for the ruled out COVID-19 group, the statistically associated variables were age, a history of myocardial infarction, and a positive cTnI assay (table 4). As these observations indicate, COVID-19 infection and a positive cTnI assay showed no interaction in 30-day mortality.

Predictive ability of cardiac troponin I

For the confirmed COVID-19 group, ROC curve analysis of 30-day mortality in the clinical predictive model revealed an area under the curve (AUC) = 0.775 (95% confidence interval [95%CI], 0.716–0.835). The addition of cTnI increased the AUC to 0.808 (95%CI, 0.750–0.865), and the difference was statistically significant ($P = .024$). Adding cTnI to the clinical model also increased net reclassification improvement by 0.632 (0.285–0.979; $P < .001$) and integrated discrimination improvement by 0.039 (0.005–0.073; $P = .013$).

For the ruled out COVID-19 group, ROC curve analysis of 30-day mortality in the clinical predictive model yielded an AUC = 0.770 (95%CI, 0.713–0.826), and adding cTnI increased the AUC to 0.812 (95%CI, 0.760–0.864; $P = .023$). Adding cTnI to the clinical model increased net reclassification improvement by 1.058 (0.519–1.597; $P < .001$) and integrated discrimination improvement by 0.068 (0.032–0.103; $P < .001$).

The ROC curves for the predictive model including cTnI did not differ significantly between the confirmed and ruled out COVID-19 groups ($P = .701$) (figure 3).

DISCUSSION

Main findings

Our study shows that in a consecutive cohort with suspected COVID-19, patients with positive and negative SARS-CoV-2 PCR results had a similar degree of myocardial injury assessed by cTnI assay. The predictive ability of elevated cTnI to identify 30-day mortality risk was similar in the 2 patient groups. The higher

Table 2
Clinical characteristics of patients in the confirmed and ruled out COVID-19 groups

	Confirmed COVID-19 n = 186	Ruled out COVID-19 n = 247	P
<i>Symptoms</i>			
Dyspnea	110 (59.1)	116 (47.0)	.012
Fever	133 (72.3)	108 (44.3)	<.001
Cough	94 (51.1)	104 (42.6)	.082
Myalgia	11 (6.0)	8 (3.3)	.178
Diarrhea	29 (15.9)	14 (5.8)	.001
Chest pain	15 (8.1)	23 (9.3)	.650
Other	87 (46.8)	121 (49.2)	.619
Symptom duration, d	4 [2-7]	3 [0-7]	.011
<i>Vital signs</i>			
Heart rate, bpm	86 [74-104]	90 [79-106]	.030
SBP, mmHg	124 [109-138]	126 [118-140]	.042
Oxygen saturation, %	96 [92-99]	98 [95-99]	<.001
<i>Electrocardiogram</i>			
Atrial fibrillation	19 (11.3)	32 (16.3)	.169
RBBB or LBBB	8 (4.8)	15 (7.7)	.253
<i>Radiological findings</i>			
Consolidation	40 (21.5)	38 (15.6)	.114
Ground glass opacities	18 (9.7)	5 (2.1)	<.001
Bilateral infiltrates	115 (62.2)	39 (16.0)	<.001
<i>Laboratory tests</i>			
Blood glucose, mg/dL	105 [91-140]	108 [94-143]	.149
GFR, mL/min/1.73 m ²	89 [59-103]	83 [57-99]	.080
Hemoglobin, g/dL	12.6 [11.3-13.9]	12.8 [11.0-14.0]	.821
Leukocytes, ×10 ⁹ /L	6.4 [4.7-9.0]	8.8 [6.6-12.3]	<.001
Lymphocytes, ×10 ⁹ /L	0.9 [0.5-1.4]	1.0 [0.5-1.9]	.013
Platelets, ×10 ⁹ /L	208 [157-282]	227 [182-297]	.030
D dimer, ng/mL	724 [445-1.825]	713 [380-1.584]	.392
LDH, U/L	276 [216-385]	217 [172-267]	<.001
C-reactive protein, mg/dL	8 [3-17]	3 [1-10]	<.001
Maximum cTnI, ng/L	14 [4-37]	10 [3-38]	.235
Elevated cTnI	41 (22)	52 (21.0)	.898

cTnI, cardiac troponin I; GFR, glomerular filtration rate; LBBB, left bundle branch block; LDH, lactate dehydrogenase; RBBB, right bundle branch block; SBP, systolic blood pressure.

Data are expressed as No. (%) or median [interquartile range].

mortality in the confirmed COVID-19 group must therefore be due to mechanisms independent of cardiac involvement.

Myocardial injury in patients with confirmed COVID-19

Mortality is high among COVID-19 patients requiring hospitalization and is even higher among those who are elderly or have a history of underlying cardiovascular disease.¹³ An association between SARS-CoV-2 infection and myocardial injury was first reported in a small series of 41 hospitalized COVID-19 patients, 5 of whom had elevated cTnI.⁷ Elevated cTnI in COVID-19 patients was later also reported in several other small studies of Chinese populations.⁷⁻¹¹ In a cohort of 191 patients with confirmed COVID-19, univariate analysis indicated that the risk of death was higher when the cTnI concentration exceeded the 99th percentile upper reference limit (odds ratio [OR] = 80.15; 95%CI, 10.3-620.4; $P < .0001$).³ These patients had a higher requirement for invasive and noninvasive ventilation (22% vs 4% and 46% vs 4%, respectively), as well as higher rates of acute respiratory distress

syndrome (59% vs 15%) and acute kidney failure (9% vs 0%) ($P < .001$ in all cases). Mortality was 10 times higher among patients with myocardial injury at presentation (51% vs 5%; hazard ratio [HR] = 3.41; 95%CI, 1.62-7.16). With the global spread of COVID-19 from China, an association with myocardial injury has also been described in other countries, including Italy¹⁴ and the United States.¹⁵ Possible mechanisms of myocardial injury and related cardiac phenotypes in COVID-19 include a direct action of the virus on the myocardium, coronary microvascular ischemia mediated by the binding of SARS-CoV-2 to endothelial angiotensin II converting enzyme II (ACE2), stress cardiomyopathy, and tachycardia due to exogenous adrenergic stimulation.¹⁶

Studies published to date may have overestimated the prevalence of myocardial injury among COVID-19 patients. cTnI values were available for 145 of 191 patients (75%) included in a series of 813 consecutive adults admitted to Jinyintan Hospital or Wuhan Pulmonary Hospital³ and for 416 of 645 consecutive patients (64%) admitted to Renmin Hospital of Wuhan University.¹⁰ These rates suggest that cTnI was likely measured only in patients with suspected cardiac involvement (myocardial ischemia



Table 3
Clinical management, treatment, and mortality among patients in the confirmed and ruled out COVID-19 groups

	Confirmed COVID-19 n=186	Ruled out COVID-19 n=247	P
Clinical management			
Hospital admission	156 (83.9)	123 (49.8)	<.001
ICU transfer	33 (17.7)	18 (7.3)	.001
Days in ICU	17 [6-34]	5 [3-8]	.007
Mechanical ventilation	28 (15.1)	9 (3.7)	<.001
PTE	1 (0.5)	3 (1.2)	.638
Type 2 myocardial infarction	24 (12.9)	21 (8.5)	.137
Treatment			
Antibiotics*	136 (73.5)	127 (51.8)	<.001
Hydroxychloroquine	117 (63.6)	13 (5.3)	<.001
Lopinavir-ritonavir	86 (47.0)	3 (1.2)	<.001
Azithromycin	68 (37.2)	37 (15.1)	<.001
Corticosteroids	16 (8.7)	19 (7.8)	.725
ACEI or ARB	20 (10.8)	53 (21.5)	.003
Mortality			
In-hospital mortality	35 (18.8)	10 (4.1)	<.001
30-d mortality	37 (19.9)	13 (5.3)	<.001

ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; ICU, intensive care unit; PTE, pulmonary thromboembolism. Data are expressed as No. (%) or median [interquartile range].

* Excluding azithromycin.

or ventricular dysfunction). However, although cTnI was measured systematically in all patients in our series, the proportion of patients with elevated cTnI was similar to that reported in the Chinese studies, indicating similar rates of myocardial injury. Moreover, although no instances were detected in our series, elevated cTnI is sometimes associated with type 1 myocardial infarction due to atherothrombosis triggered by the proinflammatory and prothrombotic state, as described in previous influenza epidemics¹⁷ and other inflammatory situations.¹⁸ Among patients with severe hypoxemia, hypotension, or prolonged tachycardia, type 2 myocardial infarction is more common. In our series, more than half of the confirmed COVID-19 patients met the criteria for type 2 myocardial infarction, a finding not reported in previous studies.

Cardiovascular risk factors and comorbidities are prevalent in COVID-19 patients,¹⁹ and while these conditions do not appear to enhance SARS-CoV-2 infectiousness, they may increase disease

severity. An important goal of cardiovascular therapy is to reduce the concentration or activity of angiotensin II, which is involved in inflammatory mechanisms and endothelial dysfunction. It will be important to clarify whether treatment-induced tissue over-expression of ACE2 enhances SARS-CoV-2 infection or overcomes the ACE2 deficit to reduce inflammation and vasoconstriction in the heart, lungs, and kidneys. Likewise, studies should address the regulation of serum ACE2 concentration and its ability to reduce the affinity of SARS-CoV-2 for tissue ACE2 and thereby reduce infection. A study of 18 422 patients tested for COVID-19 (24.5% positive; 9.3% requiring hospitalization) observed no association between treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor antagonists and a positive SARS-CoV-2 test result.²⁰

It is unclear if the presumably acute myocardial injury detected in COVID-19 patients will cause future chronic myocardial injury and structural coronary disease. However, a study of 25 survivors of the previous SARS coronavirus epidemic 12 years after their

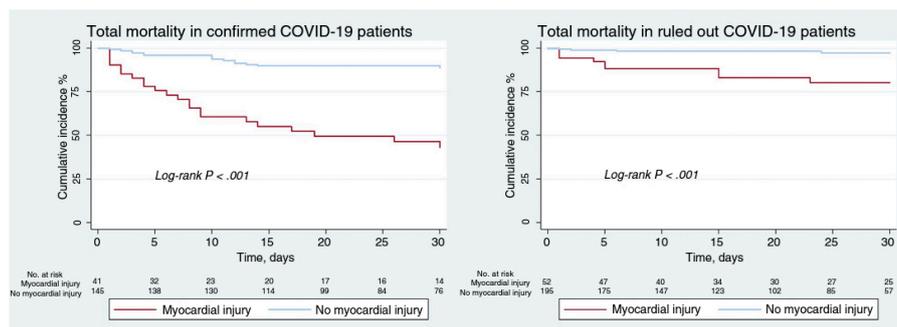


Figure 2. Kaplan-Meier curves for 30-day mortality in the confirmed and ruled out COVID-19 patient groups as a function of the presence or absence of myocardial injury.

Table 4

Univariate and multivariate analyses of 30-day mortality in the whole cohort and in the confirmed and ruled out COVID-19 patient groups

	Confirmed COVID-19 and ruled out COVID-19			
	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age	1.05 (1.03-1.08)	<.001	1.03 (1.01-1.05)	.041
Hypertension	3.13 (1.69-5.80)	<.001	-	-
History of AMI	3.15 (1.67-5.93)	<.001	-	-
History of CLD	1.87 (1.03-3.38)	.040	1.85 (1.01-3.41)	.047
GFR on admission*	1.03 (1.02-1.04)	<.001	1.02 (1.01-1.03)	<.001
COVID-19	3.53 (1.87-6.64)	<.001	3.59 (1.62-7.93)	.002
Myocardial injury	6.50 (3.67-11.51)	<.001	4.27 (1.28-14.22)	.018
Interaction between myocardial injury and COVID-19	4.43 (1.47-13.34)	.008	1.45 (0.37-5.65)	.590

	Confirmed COVID-19			
	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age	1.05 (1.02-1.07)	<.001	-	-
Hypertension	2.93 (1.47-5.83)	.002	-	-
History of AMI	2.69 (1.23-5.89)	.013	-	-
History of CLD	3.03 (1.54-5.95)	.001	2.57 (1.30-5.09)	.007
GFR on admission*	1.03 (1.02-1.04)	<.001	1.02 (1.01-1.03)	<.001
Myocardial injury	6.80 (3.52-13.13)	<.001	3.54 (1.70-7.34)	.001

	Ruled out COVID-19			
	Univariate Cox regression		Multivariate Cox regression	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
Age	1.07 (1.02-1.12)	.003	1.06 (1.01-1.12)	.021
Hypertension	6.00 (1.33-27.09)	.020	-	-
History of AMI	5.08 (1.66-15.53)	.004	3.09 (1.01-9.51)	.049
History of CLD	0.94 (0.26-3.42)	.930	-	-
GFR on admission*	1.02 (1.01-1.04)	.003	-	-
Myocardial injury	8.19 (2.52-26.62)	<.001	5.57 (1.70-18.20)	.004

95%CI, 95% confidence interval; AMI, acute myocardial infarction; CLD, chronic lung disease; GFR, glomerular filtration rate; HR, hazard ratio.

* Risk per point reduction in GFR.

clinical recovery found that 64% had hyperlipidemia, 44% cardiovascular abnormalities, and 60% glucose metabolism alterations; a metabolomic analysis of these patients revealed dysregulation of lipid metabolism.²¹

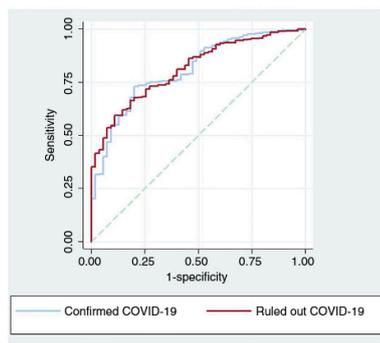


Figure 3. ROC curves for a predictive model of mortality in the confirmed COVID-19 and ruled out COVID-19 patient groups, including clinical variables and cardiac troponin.

The detection of myocardial injury could facilitate appropriate decision making about transfer to the ICU, improve understanding of the systemic consequences of COVID-19, and guide medication with drugs such as inotropes, vasopressors, and diuretics for patients with significant cardiac dysfunction. Furthermore, additional examination by echocardiography or cardiac magnetic resonance could help to identify and guide therapy for COVID-19 survivors with a clearly defined cardiac phenotype.

Myocardial injury in patients without COVID-19

The most remarkable findings of our study are likely the high frequency of myocardial injury in conditions not caused by COVID-19 and the similar predictive ability of cTnI in patients with and without COVID-19. This is not surprising, since a previous study found a similar incidence of myocardial injury in patients without type 1 myocardial infarction to that reported here.⁶ It is important to define the pathophysiological diagnosis of these patients according to the fourth universal definition of myocardial infarction²² as type 2 myocardial infarction¹² or as acute or chronic nonischemic myocardial injury.²³ Whatever the cause of hospitalization, admitted patients often have an imbalance in oxygen supply and demand, and this is especially common among patients in a critical condition. This oxygen deficit is not limited to the myocardium and likely occurs in the cells of most organs.

However, the sensitivity of cTnI assays ensures that cTnI is one of the earliest detected and most accurate biomarkers of organ dysfunction. In this context, cTnI testing could provide the basis for the early initiation of treatments to improve general tissue oxygenation and perfusion.

In recently published preliminary guidelines on the use of biomarkers in COVID-19 patients, the American College of Cardiology recommends cTnI measurement only in patients with suspected myocardial infarction.²⁴ However, understanding the effect of COVID-19 on the cardiovascular system is essential to provide appropriate and comprehensive treatment to patients with and without a history of heart disease. Accurate estimates of the prevalence of myocardial injury in COVID-19 can be obtained only through the systematic testing of asymptomatic and symptomatic individuals infected with SARS-CoV-2.²⁵

Limitations

Our study has some limitations. First, in most patients, cTnI was determined on or within 24 hours of admission, with no repeat measurements over the course of the disease. However, changes in cTnI values have been reported during the hospitalization of COVID-19 patients.³ A second limitation is that echocardiography was performed only sporadically, and we therefore lack information about the possible repercussions of myocardial injury on ventricular function in these patients. Third, COVID-19 was diagnosed based on PCR and serological test results. Although these tests are highly sensitive and specific, we cannot exclude the possibility of false-positive and false-negative results in our study population. However, this possibility seems unlikely given that all patients were followed up for at least 1 month. Finally, the ruled out COVID-19 group was relatively heterogeneous, although infectious disease predominated, especially affecting the respiratory system.

CONCLUSIONS

A number of questions remain regarding the myocardial injury detected in COVID-19. Areas of uncertainty include the mechanism linking SARS-CoV-2 to myocardial injury, how myocardial injury in COVID-19 patients differs from that detected in other populations, and what specific therapeutic options are available for myocardial injury in COVID-19.²⁶ Our study makes an important contribution to answering one of these questions; myocardial injury in COVID-19 patients is unlikely to differ significantly from that present in multiple acute processes, whether infectious or sterile, and the impact on prognosis is also likely similar. Future efforts should therefore be directed at defining the mechanisms of myocardial injury in patients with acute conditions and advancing the development of strategies to mitigate the associated poor prognosis.

FUNDING

This project was partly supported by a FIS grant within the program *Proyectos de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud 2017-2020*, P119/00705.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- COVID-19 mainly affects the respiratory system, manifesting as pneumonia. However, this disease has a broad spectrum of clinical manifestations, ranging from asymptomatic or mildly symptomatic to extremely severe episodes. Myocardial injury detected as an increase in cTnI is one of the main factors associated with mortality in this disease.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- The frequency of myocardial injury assessed by elevated cTnI was similar in patients with confirmed COVID-19 to that in patients with exclusion of suspected COVID-19 and who were treated at the same hospital and in the same period. In both patient groups, myocardial injury was an important predictor of in-hospital mortality. A model including clinical variables and cardiac troponin showed a similar ability to predict in-hospital mortality in both patient groups.

APPENDIX. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found in the online version available at <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.08.027>

REFERENCES

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1–11.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China?: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513.
5. Gaze DC. On the clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 infection. *Ann Clin Biochem.* 2020;57:202–205.
6. Bardají A, Cediel G, Carrasquer A, De Castro R, Sanchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:469–476.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *China Chaolin Lancet.* 2020;395:497–506.
8. Wei JF, Huang PY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020;106:1154–1159.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1–8.
10. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *China JAMA Cardiol.* 2020;5:802–810.
11. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan. *China JAMA.* 2020;323:1061–1069.
12. Cediel G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischaemic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616–622.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
14. Alderighi C, Rasoini R, Ambrosio G, Valente S, Gensini GF. New insights into the seriousness of acute myocardial injury during COVID-19. *G Ital Cardiol.* 2020;21:328–331.
15. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with

- coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis*. 2020;7:91–96.
16. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against. *Circulation*. 2020;141:1733–1735.
 17. Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;345–353.
 18. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351:2611–2618.
 19. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903–1914.
 20. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>.
 21. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110.
 22. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2018;40:237–269.
 23. Bardají A, Bonet G, Carrasquer A, et al. Clinical features and prognosis of patients with acute and chronic myocardial injury admitted to the emergency department. *Am J Med*. 2019;132:614–621.
 24. Januzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19. 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Accessed 12 Aug 2020.
 25. Cremer PC. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *Cleve Clin J Med*. 2020. <http://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc001>.

11.3.2 Segundo artículo

- Villavicencio C, Daniel X, Ferré C, Cartanyá M, Pobo Á, Oliva I, Roure M, Leache J, Bodí M. Myocardial injury as a prognostic factor in critically ill patients with severe SARS-Cov-2 pneumonia. *Med Intensiva*. 2023 Jan;47(1):48-51. doi: 10.1016/j.medin.2022.05.003. Epub 2022 Jun 13. PMID: 35719906; PMCID: PMC9189172.



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



SCIENTIFIC LETTER

Myocardial injury as a prognostic factor in critically ill patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia



Daño miocárdico como factor pronóstico en neumonía grave por SARS-CoV-2

Dear Editor,

The highly contagious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) resulted in a global outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The manifestations of SARS-CoV-2 infection range from a total absence of symptoms to rapidly progressing life-threatening disease.¹ Cardiovascular complications reported in patients with COVID-19 admitted to intensive care units (ICU) include arrhythmias (16%–44%), shock (30.6%), acute heart failure (10%), myocarditis (1%), and myocardial injury (22%–33%); these complications have been associated with mortality as high as 67%.^{2,3} Patients with COVID-19-related cardiovascular complications have elevated inflammatory markers (e.g., interleukin-6, C-reactive protein (CRP), and cardiac troponin (cTn), among others).⁴ Notably, hs-cTn, which is indicative of myocardial injury, is associated with severe COVID-19 and worse outcomes in mixed populations of patients with severe and non-severe disease.^{5,6} Nevertheless, the relationship between hs-cTn and mortality in ICU patients has not been firmly established. Based on current evidence, we hypothesized that myocardial injury defined as hs-cTn > 47 ng/L⁷ could worsen outcomes in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia.

This study was approved by local ethical committee at Joan XXIII University Hospital (IRB#CEIM/066/2020). Written informed consent was waived owing the nature of the study.

From a total of 181 patients with confirmed severe SARS-CoV-2 pneumonia, we analyzed 140 patients in which hs-cTn levels were available within 72 h after admission to the ICU of a university hospital in Spain between March 2020 and February 2021 (Figure 1, Supplementary material).

Table 1 reports patient's baseline characteristics.

Median hs-cTn was 11 ng/L [IQR 4.3–30.7]; hs-cTn was >47 ng/L in 30 (21.4%) patients. Compared to patients without myocardial injury, those with hs-cTn > 47 ng/L

had higher median concentrations of procalcitonin (0.25 [IQR 0.14–2.2] mg/dL vs. 0.15 [IQR 0.07–0.44] mg/dL, $p=0.016$), CRP (21.8 [IQR 13.1–26.7] mg/dL vs. 12.5 [IQR 7.3–21.6] mg/dL, $p=0.012$), and D-dimer (2600 [IQR 1040–15,120] ng/mL vs. 1100 [IQR 600–1800] ng/mL, $p=0.001$), and a greater percentage developed shock (43.3% vs. 16.4%, $p=0.002$), left ventricular systolic dysfunction (31% vs. 3.1%, $p=0.000$), and acute kidney injury (43.3% vs. 24.5%, $p<0.05$) (Table 1).

Of the 140 patients admitted to the ICU with severe SARS-CoV-2 pneumonia, 23 (16.4%) died within 28 days. In the bivariate analyses mortality was significantly associated with age, APACHE II, creatinine, procalcitonin, and myocardial injury (Table 1, Supplementary material). In the multivariate analysis myocardial injury was independently associated with 28-day mortality (OR: 3.60, 95%CI 1.07–12.16, $p<0.01$) (Fig. 1). Cox hazard regression analysis found the risk of death was higher in patients with myocardial injury (HR = 4.56, 95% CI 1.64–12.69, $p=0.004$) (Figure 2, Supplementary material).

Our results suggest that myocardial injury is common in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia and that early development of myocardial injury could increase the risk of death during the ICU stay.

In this sense, in a report of 138 hospitalized patients with COVID-19, Wang et al.,⁸ found that 46% had at least one coexisting medical conditions and those admitted to the ICU were more likely to have cardiovascular complications, including myocardial injury in 22.2%. Moreover, Zhou et al.⁹ found that patients with pre-existing cardiovascular disease had higher cardiac markers and higher rates of ICU admission and mortality.

We found that 21.4% of patients with severe COVID-19 developed myocardial injury. Myocardial injury was significantly associated with the development of cardiovascular complications like shock, left ventricular systolic dysfunction, and acute kidney injury. Like in other studies reporting strong correlations between hs-cTn and other inflammatory factors in acute infections (viral or bacterial),¹⁰ we found higher values of procalcitonin and CRP in patients with myocardial injury. These findings could be related with pro-inflammatory or pro-coagulable states and could help explain the organic damage and unfavorable prognosis.

Several studies have evaluated the relationship between myocardial injury and mortality in mixed patient populations. In this respect, a recent meta-analysis found that cardiac injury was associated with a greater than sevenfold increase in the risk of mortality, ICU admission, and severe COVID-19.⁶ Nevertheless, few studies have evaluated the prognostic value of high-sensitivity troponin in critically ill

Abbreviations: SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; hs-cTn, high sensitive cardiac troponin; ICU, intensive care unit; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; CRP, C-reactive protein.

Table 1 Baseline characteristics of patients with and without myocardial injury.

	Cohort population [n 140]	With myocardial injury [n 30]	Without myocardial injury [n 110]	p value
Demographics				
Female, n (%)	42 (30%)	10 (33.3%)	32 (29.1%)	0.653
Age, median (IQR)	66 (54–72)	65 (55.8–73)	66 (54–71.2)	0.415
BMI, median (IQR)	27.9 (26.1–32.4)	27.7 (25.9–32.2)	28.2 (26.1–32.7)	0.603
Overweight, n (%)	64 (45.7%)	15 (50%)	49 (44.5%)	0.595
Obesity, n (%)	39 (28%)	9 (30%)	30 (27.3%)	0.768
Morbid obesity, n (%)	12 (8.6%)	1 (3.3%)	11 (10%)	0.248
Hypertension, n (%)	67 (48%)	15 (50%)	52 (47.3%)	0.791
Diabetes mellitus, n (%)	33 (23.6%)	8 (23.6%)	25 (22.7%)	0.652
Cardiovascular disease	17 (12%)	6 (20%)	11 (10%)	0.137
Chronic atrial fibrillation, n (%)	6 (4.3%)	1 (3.3%)	5 (4.5%)	1
Chronic cardiac dysfunction, n (%)	2 (1.4%)	2 (6.7%)	0 (0%)	0.006
Chronic cardiac ischemia, n (%)	12 (8.6%)	5 (16.7%)	7 (6.4%)	0.074
Chronic renal disease, n (%)	7 (5%)	2 (6.7%)	5 (4.5%)	0.637
Severity scores				
CHARLSON, median (IQR)	3 (1–4)	3 (1–5.25)	2 (1–3)	0.1
APACHE II, median (IQR)	16 (12–20)	17.5 (14.75–21.5)	15 (12–19.75)	0.068
SAPS III, median (IQR)	52 (48–56)	52.5 (49.5–56)	52 (48–56)	0.299
SOFA 24h, median (IQR)	4 (3–6)	4 (3.75–7)	4 (3–6)	0.134
Analytics				
Lactate mmol/L, median (IQR)	1.8 (1.4–2.2)	1.93 (1.5–2.5)	1.78 (1.46–2.2)	0.191
Creatinine mg/dL, median (IQR)	0.8 (0.63–1)	1 (0.7–1.5)	0.77 (0.63–0.98)	0.012
PCT ng/mL, median (IQR); [n]	0.19 (0.07–0.5) [124]	0.25 (0.14–2.2) [29]	0.15 (0.07–0.44) [95]	0.012
CRP mg/dL, median (IQR)	15.5 (7.8–23)	21.8 (13.1–26.7)	12.5 (7.38–21.6)	0.016
Leukocytes × 10 ³ , median (IQR)	8.5 (6.5–11.4)	9 (7.2–12.4)	8.4 (6.4–11.4)	0.186
IL-6 pg/mL, median (IQR); [n]	32 (8.2–111) [82]	38.7 (4.7–135) [15]	31.5 (8.3–107) [67]	0.764
Ferritin ng/mL, median (IQR); [n]	945 (537–1650) [100]	945 (577–1792) [22]	956 (526–1552) [78]	0.934
D-dimer ng/mL, median (IQR); [n]	1.25 (0.7–2.4) [125]	2.6 (1.04–15.12) [27]	1.1 (0.6–1.8) [98]	0.001
ProBNP ng/mL, median (IQR); [n]	312 (149–32515) [40]	2287 (270–17776) [12]	235 (135–1182) [28]	0.011
hs-Tn ng/L, median (IQR)	11 (4.3–30.7) [140]	162.5 (92–673)	8.5 (4–14)	0.000
Use of drugs at 3rd day				
Corticoids, n (%)	95 (67.9%)	19 (63.3%)	76 (69.1%)	0.549
Noepinephrine, n (%)	100 (71.4%)	24 (80%)	76 (69.1%)	0.241
Furosemide, n (%)	58 (41.4%)	15 (50%)	43 (39.1%)	0.282
Renal				
Hydric balance 3d ml, mean (±SD)	–788.8 (±1925)	–413.2 (±1636)	–889.7 (±1990)	0.238
Diuresis 3d ml, mean (±SD)	4162.9 (±1338.7)	4231 (±1855)	4144 (±1172)	0.813
AKI, n (%)	39 (27.9%)	13 (43.3%)	27 (24.5%)	0.043
CRRT, n (%)	7 (5%)	3 (10%)	4 (3.6%)	0.156
Hemodynamic				
HR on admission, median (IQR)	79 (70–92)	84.5 (66–102.8)	110 (70.8–89)	0.239
Median BP on admission, mean (±SD)	91.3 (±17.6)	88.5 (±21.1)	92 (±16.5)	0.408
Cardiovascular complications, n (%)	122 (87.1%)			
Shock, n (%)	30 (21.4%)	13 (43.3%)	18 (16.4%)	0.002
LVD, n (%); [n]	11 (11.8%) [93]	9 (31%)	2 (3.1%)	0.000
RVD, n (%); [n]	3 (2.6%) [116]	2 (8%)	1 (1.1%)	0.117
Arrhythmias, n (%)	77 (55%)	16 (53.3%)	61 (55.5%)	0.836
Sinus bradycardia, n (%)	62 (44.3%)	10 (33.3%)	52 (47.3%)	0.173
Atrial-ventricular block, n (%)	3 (2.1%)	0 (0%)	3 (2.7%)	0.226
Atrial fibrillation, n (%)	6 (4.3%)	4 (13.3%)	2 (1.8%)	0.019
Long QT, n (%)	13 (9.3%)	4 (13.3%)	9 (8.2%)	0.389



SCIENTIFIC LETTER

Table 1 (Continued)

	Cohort population [n 140]	With myocardial injury [n 30]	Without myocardial injury [n 110]	p value
MI, n (%)	30 (21.4%)			
Pulmonary				
PaO ₂ /FIO ₂ at intubation, median (IQR); [n]	91 (75–115) [120]	82.5 (70–100) [28]	95 (75–120) [92]	0.207
MV, n (%)	124 (88.6%)	30 (100%)	94 (85.5%)	0.026
MV days, median (IQR); [n]	19 (9–32.3) [130]	18.5 (8.25–22)	26 (10–33) [90]	0.195
Outcomes				
LOS, median (IQR)	21 (11–33)	24 (15.5–32.3) [24]	14 (9–35) [97]	0.161
28-day mortality, n (%)	23 (16.4%)	9 (30%)	14 (12.7%)	0.024
ICU mortality, n (%)	36 (25.7%)	10 (38.5%)	26 (24.8%)	0.161

Data with [n] is the number of participants in the corresponding cell. BMI = body mass index, APACHE II = acute physiology and chronic evaluation score, SOFA = sequential organ failure assessment, SAPS III = simplified acute physiology score III, PCT = procalcitonin, CRP = C reactive protein, IL-6 = interleukine-6, ProBNP = n-terminal pro-B-type natriuretic peptide, hs-Tn = high sensitive cardiac troponin, AKI = acute kidney injury, CRRT = continuous renal replacement therapy, HR = heart rate, BP = blood pressure, LVD = left ventricular systolic dysfunction, RVD = right ventricular systolic dysfunction, MV = mechanical ventilation, LOS = length of stay, and ICU = intensive care unit.

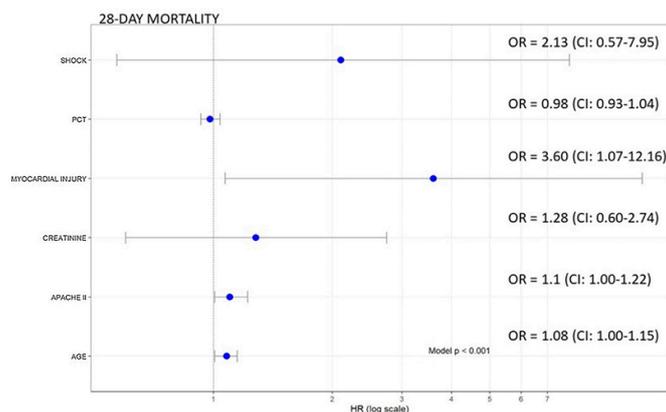


Figure 1 Variables associated with 28-day mortality (logistic regression).

patients. Analyzing 111 ICU patients with confirmed COVID-19, Larcher et al.⁵ found that hs-cTn > 22 ng/L at admission was independently associated with in-hospital mortality. Similarly, after adjusting for age, APACHE II score, creatinine, shock, and procalcitonin, we found that myocardial injury was associated with 28-day mortality.

Our study has several limitations. First, it was conducted at a single center and included only 140 patients; data from larger populations at multiple centers are needed to confirm the relation between myocardial injury and high risk of mortality. Second, logistic limitations arising from the urgency of containing the COVID-19 pandemic resulted in incomplete data about some aspects of cardiovascular complications and inflammation (e.g., echocardiography findings, troponin or interleukin-6 levels, or glucocorticoid treatment) in some cases, thus limiting our ability to identify

potential mechanisms and patterns associated with myocardial injury. Third, because we evaluated only the first three days after ICU admission, the incidence of myocardial injury and other cardiovascular complications during the course of the disease may have been underestimated; however, by excluding the possible influence of later complications, this approach might also better gauge the direct relationship between SARS-CoV-2 infection and cardiovascular complications. Finally, to attribute the death of an individual patient directly to myocardial injury would require longer follow-up.

We conclude that myocardial injury is common among patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to ICUs and that it seems to be associated with an intense



inflammatory response as well as a higher risk of organ failure and ICU mortality.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.medin.2022.05.003](https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.05.003).

References

- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55, [http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941](https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.046941).
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–4, [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326).
- Estella Á, García Garmendia JL, de la Fuente C, Machado Casas JF, Yuste ME, Amaya Villar R, et al. A multicenter prospective study. *Med Intensiva*. 2021;8:S0210–5691, [http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.013](https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.013).
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to 16 COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8, [http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x).
- Larcher R, Besnard N, Akouz A, Rabier E, Teule L, Vandercamere T, et al. Admission high-sensitive cardiac troponin T level increase is independently associated with higher mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. *J Clin Med*. 2021;10:1656, [http://dx.doi.org/10.3390/jcm10081656](https://doi.org/10.3390/jcm10081656).
- Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021;44:352–7, [http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.052).
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al., Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231–64, [http://dx.doi.org/10.1016/j.jheart.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jheart.2018.08.004).
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9, [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3).
- Barman HA, Atici A, Sahin I, Alici G, Aktas Tekin E, Baycan ÖF, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2021;32:359–66, [http://dx.doi.org/10.1097/mca.0000000000000914](https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000914).

C. Villavicencio*, X. Daniel, C. Ferré, M. Cartanyá, Á. Pobo, I. Oliva, M. Roure, J. Leache, M. Bodí

Critical Care Department, Joan XXIII – University Hospital, Tarragona, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: Christiananda@hotmail.com

(C. Villavicencio).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2022.05.003>
0210-5691/ © 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Assessment of plasma endocan for the prediction of mortality in COVID-19 patients undergoing veno-venous ECMO: A pilot study



Evaluación del endocan para la predicción de la mortalidad en pacientes COVID-19 sometidos a ECMO veno-venosa: un estudio piloto

Dear Editor:

Patients with severe COVID-19 related acute respiratory distress syndrome (ARDS) may benefit from V-V ECMO support. However, this technique remains associated with frequent

complications and high mortality.¹ The early identification of patients with V-V ECMO who are likely to survive on ICU discharge therefore seems of major interest.

Endocan is a circulating proteoglycan secreted by the pulmonary vasculature under inflammatory conditions such as ARDS.² Recent data suggest that monitoring of blood endocan during 1st week following intensive care unit (ICU) admission may correlate with the severity of ARDS in Covid-19.³ Thus, we aimed in this study to assess whether plasma endocan measurements performed on the day of V-V ECMO implantation (D0) and repeated seven days later (D7) may be effective in predicting mortality on ICU discharge.

This study was conducted in a 50-bed mixed ICU, from October 2020 to June 2021. We included all consecutive COVID-19 patients undergoing V-V ECMO implantation and with available results of plasma endocan measured on day of ECMO implantation.

11.3.3 Tercer artículo

- Rodríguez A, Moreno G, Gómez J, Carbonell R, Picó-Plana E, Benavent Bofill C, Sánchez Parrilla R, Trefler S, Esteve Pitarch E, Canadell L, Teixido X, Claverias L, Bodí M; por el HJ23-COVID-19 working group; Listado de Investigadores del HJ23-COVID-19 Working Group. Laboratorio clínico; Epidemiología y prevención de la infección nosocomial; Departamento de enfermería UCI; Farmacia clínica; Médicos UCI; UCI Data-Analitics. Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2020 Dec;44(9):525-533. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2020.05.018. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32654921; PMCID: PMC7303662.



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

Infección grave por coronavirus SARS-CoV-2: experiencia en un hospital de tercer nivel con pacientes afectados por COVID-19 durante la pandemia 2020



A. Rodríguez^{a,b,*}, G. Moreno^a, J. Gómez^{a,c}, R. Carbonell^a, E. Picó-Plana^d, C. Benavent Bofill^e, R. Sánchez Parrilla^f, S. Trefler^a, E. Esteve Pitarch^g, L. Canadell^h, X. Teixido^h, L. Claverias^a, M. Bodí^{a,b} y por el HJ23-COVID-19 working group[◇]

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^b URV/IIPSU/CIBERES, España

^c UCI23 Data análisis/URV/IIPSU

^d Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^e Laboratorio Central Área de Biología Molecular, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^f Laboratorio Central Urgencias, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^g Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^h Departamento de Enfermería, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

Recibido el 26 de abril de 2020; aceptado el 23 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 19 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Insuficiencia
respiratoria;
Ventilación mecánica

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas y respiratorias de una cohorte de 43 pacientes con COVID-19 tras 28 días de evolución.

Diseño: Prospectivo, observacional en un solo centro.

Ámbito: Medicina intensiva.

Pacientes: Pacientes ingresados por COVID-19 e insuficiencia respiratoria.

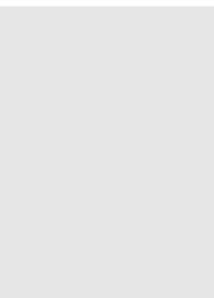
Intervenciones: Ninguna.

Variables: Se obtuvieron de forma automática variables demográficas, de gravedad, de laboratorio, de asistencia ventilatoria recibida (oxigenoterapia alto flujo [OAF] y ventilación mecánica invasiva [VMI]), de oxigenación (PaO₂, PaO₂/FI_{O2}) y de complicaciones. Los pacientes se dividieron en 3 grupos: supervivientes (G1), fallecidos (G2) y aquellos que continuaban ingresados (G3). Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado o de Fisher (variables categóricas) y la U de Mann-Whitney o Wilcoxon para analizar la diferencia entre medianas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahr1161@yahoo.es (A. Rodríguez).

◇ Los nombres del Listado de Investigadores del HJ23-COVID-19 Working Group están relacionados en el [anexo 1](#).



KEYWORDS
 COVID-19;
 Respiratory failure;
 Mechanical
 ventilation

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes (G1 = 28 [65,1%]; G2 = 10 [23,3%] y G3 = 5 [11,6%]), edad 65 (52-72) años, 62% varones, APACHE II 18 (15-24), SOFA 6 (4-7), hipertensión arterial (30,2%) y obesidad (25,6%) fueron las comorbilidades más frecuentes. La OAF fue usada en el 62,7% de pacientes, el 85% fracasó. El 95% de los pacientes necesitó VMI y el 85% ventilación en prono. En la población general, la PaO₂/FiO₂ inicial mejoró a los 7 días (165 [125-210] vs. 194 [153-285]; p=0,02), al igual que en el G1 (164 [125-197] vs. 207 [160-294]; p=0,07), pero no en el G2 (163 [95-197] vs. 135 [85-177]). No se observó co-infección bacteriana. El desarrollo de neumonía asociada a la VMI fue elevado (13 episodios/1.000 días de VMI).

Conclusiones: Los pacientes con COVID-19 requieren VMI precoz, elevada frecuencia de ventilación en prono y presentan alta prevalencia de fracaso a la OAF. La falta de mejoría de la PaO₂/FiO₂ a los 7 días podría ser un marcador de pronóstico.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Severe infection due to the SARS-CoV-2 coronavirus: Experience of a tertiary hospital with COVID-19 patients during the 2020 pandemic

Abstract

Objective: To describe the clinical and respiratory characteristics of a cohort of 43 patients with COVID-19 after an evolutive period of 28 days.

Design: A prospective, single-center observational study was carried out.

Setting: Intensive care.

Patients: Patients admitted due to COVID-19 and respiratory failure.

Interventions: None.

Variables: Automatic recording was made of demographic variables, severity parameters, laboratory data, assisted ventilation (HFO: high-flow oxygen therapy and IMV: invasive mechanical ventilation), oxygenation (PaO₂, PaO₂/FiO₂) and complications. The patients were divided into three groups: survivors (G1), deceased (G2) and patients remaining under admission (G3). The chi-squared test or Fisher exact test (categorical variables) was used, along with the Mann-Whitney U-test or Wilcoxon test for analyzing the differences between medians. Statistical significance was considered for p<0.05.

Results: A total of 43 patients were included (G1 = 28 [65.1%]; G2 = 10 [23.3%] and G3 = 5 [11.6%]), with a mean age of 65 years (range: 52-72), 62% males, APACHE II 18 (15-24), SOFA 6 (4-7). Arterial hypertension (30.2%) and obesity (25.6%) were the most frequent comorbidities. High-flow oxygen therapy was used in 62.7% of the patients, with failure in 85%. In turn, 95% of the patients required IMV and 85% received ventilation in prone decubitus. In the general population, initial PaO₂/FiO₂ improved after 7 days (165 [125-210] vs. 194 [153-285]; p=0.02), in the same way as in G1 (164 [125-197] vs. 207 [160-294]; p=0.07), but not in G2 (163 [95-197] vs. 135 [85-177]). No bacterial coinfection was observed. The incidence of IMV-associated pneumonia was high (13 episodes/1000 days of IMV).

Conclusions: Patients with COVID-19 require early IMV, a high frequency of ventilation in prone decubitus, and have a high incidence of failed HFO. The lack of improvement of PaO₂/FiO₂ at 7 days could be a prognostic marker.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara una nueva pandemia debido a la rápida propagación del SARS-CoV-2 fuera de China¹. Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 pueden desarrollar una neumonía viral grave denominada enfermedad COVID-19, caracterizada por un cuadro de insuficiencia respiratoria grave, que ha condicionado una elevada demanda de camas en las unidades de cuidados intensivos (UCI) en España, poniendo a prueba el sistema sanitario nacional^{2,3}. El 20 de febrero de

2020, se diagnosticó el primer caso del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) del adulto en Italia⁴ y poco menos de un mes después, el primer paciente con SDRA por COVID-19 fue ingresado en nuestra UCI.

El ingreso en las UCI de los pacientes con COVID-19 varía marcadamente entre países, desde un 9% en Italia⁴ hasta un 32% en China⁵. Según los datos publicados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Instituto de Salud Carlos III⁶ con fecha 16 de abril de 2020, de los 59.094 pacientes hospitalizados, 4.390 ingresaron en las UCI, lo que se corresponde con un 7,4% de ingresos en las UCI para España.

Tomando en consideración que tanto las características de los pacientes ingresados en UCI por COVID-19, así como la asistencia recibida y por ende la mortalidad cruda, pueden variar sustancialmente entre centros⁷ y países^{3,5,7-10}, nuestro objetivo es describir las características clínicas y respiratorias de una serie de casos consecutivos de pacientes con enfermedad COVID-19 grave en un hospital de tercer nivel, diferenciando los pacientes según su evolución en la UCI a los 28 días.

Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional de cohorte, que incluye a todos los pacientes admitidos de forma consecutiva en el servicio de medicina intensiva desde el 14 de marzo hasta el 16 de abril 2020, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2, mediante el análisis de muestra obtenida por hisopado nasofaríngeo y/o broncoaspirado a través de RT-PCR, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud¹¹. La técnica de RT-PCR se realizó en el laboratorio de referencia (Hospital Clínic de Barcelona) hasta el 24 de marzo de 2020, después de lo cual, la prueba se realizó en nuestro laboratorio que fue designado de referencia para la provincia de Tarragona.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII (# CEIM: 066/2020) y el consentimiento informado para el uso secundario de los datos obtenidos de forma automática, fue solicitado de forma verbal a los pacientes o bien a sus familiares directos, dejando constancia de ello en la historia clínica electrónica.

El presente estudio se ha realizado con datos almacenados en la base de datos del sistema de información clínica (SIC) de nuestro centro Centricity Critical Care® (CCC) de General Electric. Los datos se han ido almacenando a través del SIC de forma rutinaria mediante registros manuales, captación automática a través de dispositivos, e integración automática con el laboratorio y el Sistema de Información Hospitalaria de nuestro centro (SAP). Según la fuente y la tipología de los datos, estos se almacenan en diferentes tablas dentro de la base de datos del SIC. Cada tabla contiene como mínimo un campo o atributo que la relaciona con otra tabla dentro del sistema (esquema relacional), permitiendo así la integración de todos los datos mediante procesos de extracción, transformación y carga (ETL). El proceso de ETL que ha permitido generar la cohorte a partir de las tablas crudas de la base de datos del CIS se ha implementado íntegramente con *software* libre (Python 3.0, Jupyter Notebook y Docker).

VARIABLES

Se obtuvieron variables demográficas, de gravedad (APACHE II), nivel de disfunción orgánica al ingreso (SOFA score) y comorbilidades. Las variables clínicas (tensión arterial media [TAM], frecuencia cardíaca [FC] y frecuencia respiratoria [FR]), variables relacionadas con la asistencia ventilatoria y la oxigenación (necesidad de ventilación mecánica invasiva [VMI], oxigenoterapia alto flujo [OAF], presión arterial de oxígeno [PaO₂], presión arterial de dióxido de carbono

[PaCO₂], fracción inspirada de oxígeno [FiO₂], pH arterial, relación PaO₂/FiO₂, presión pico [Pmáx], presión meseta (PPL), presión positiva al final de la espiración [PEEP]). Además, se consideraron variables de laboratorio como nivel de hemoglobina, leucocitos, lactato, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT). Todas las variables se obtuvieron al ingreso y a los 7 días de evolución para realizar comparaciones.

La indicación de intubación orotraqueal (IOT), OAF o ventilación mecánica (VM), ha sido realizada por el médico a cargo del paciente, no se contaba con un protocolo específico de manejo respiratorio para COVID-19. Debido a la sugerencia de no utilizar ventilación no invasiva (VNI) ni OAF por la generación de aerosoles¹², la utilización de VNI fue desaconsejada en función del consenso interno y el empleo de OAF fue indicado en el contexto de la limitada disponibilidad de respiradores o como estrategia para retrasar o evitar la VM. Todos los pacientes que fracasaron en OAF fueron intubados y recibieron VM posteriormente. Ningún paciente fue considerado con limitación del tratamiento del soporte vital. La valoración del ingreso de los pacientes a las UCI se realizó en concordancia con las recomendaciones éticas de la SEMICYUC¹³.

Los pacientes se diferenciaron según su evolución a los 28 días en 3 grupos: supervivientes (grupo 1); fallecidos (grupo 2) y finalmente, aquellos que aún permanecían en la UCI a los 28 días (grupo 3).

Principales definiciones

- Neumonía grave por SARS-CoV-2: fue definida según las consideraciones del Ministerio de Sanidad de España¹⁴, como la existencia de cuadro clínico compatible con fiebre (temperatura corporal > 38 °C), tos, dolor de garganta, mialgias y síntomas gripales con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 y presencia de insuficiencia respiratoria aguda, con infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax que requiere ingreso en UCI.
- Co-infección bacteriana: fue considerada en pacientes con confirmación de COVID-19 en los cuales el cultivo de muestra respiratoria baja (broncoaspirado [BAS] o lavado broncoalveolar [BAL]) obtenida dentro de las primeras 24 h de ingreso, demostró aislamiento de un microorganismo patógeno, en concentraciones superiores a los puntos de corte definidos para cada técnica¹⁵.
- Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV): fue definida de acuerdo a las nuevas guías de ATS/IDSA¹⁶, en aquellos pacientes que desarrollan cuadro clínico compatible con aumento de los infiltrados radiológicos, cambio en el aspecto de las secreciones y cultivo positivo de muestra (BAS o BAL) para microorganismos patógenos en concentraciones superiores a los puntos de corte definidos para técnica, en una muestra obtenida después de 48 h de inicio de la VM.
- Cálculo de la tasa de incidencia de NAV por cada 1.000 días ventilador: se expresa en forma de densidad (número de casos por cada día/persona/exposición) y se calculó mediante la siguiente fórmula: tasa de incidencia = número de casos de neumonía asociada al uso de ventilador mecánico durante el periodo de estudio/total



de días/persona/exposición a ventilador mecánico en la población durante el periodo de estudio * 1.000.

- Fracaso de la OAF: se consideró fracaso de la OAF a la necesidad de intubación inmediata y ventilación mecánica posterior. El criterio de necesidad de IOT fue clínico y gasométrico y quedó a cargo del médico tratante.
- Shock al ingreso: se consideró presencia de shock al ingreso, a la necesidad de cualquier dosis de noradrenalina dentro de las primeras 6 h de ingreso, para mantener la presión arterial media, una vez se ha realizado la resucitación de volumen necesaria guiada por parámetros dinámicos o bien por ecocardiografía.
- SDRA: fue clasificado según la definición de Berlín¹⁷ en 2 grupos: severo/moderado y leve.
- La disfunción renal aguda se determinó según la clasificación RIFLE¹⁸ en las 3 categorías definidas.

Para las comorbilidades y el resto de las definiciones se han utilizados los criterios publicados con anterioridad¹⁹

Análisis estadístico

Dado las características del estudio no se realizó el cálculo del tamaño muestral, por lo cual el tamaño de la muestra es igual al número de pacientes ingresados durante el periodo de estudio. Las variables continuas se presentan como mediana y rango intercuartil (RIC), las variables categóricas se expresan como número de casos y sus porcentajes. La diferencia en la distribución de las variables consideradas entre los grupos de paciente, se estudiaron mediante la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (variables categóricas). Las diferencias entre medianas se determinaron mediante el test de Wilcoxon o la U de Mann-Whitney (no paramétricos). Dado el número limitado de casos no se ha realizado análisis multivariados para las comparaciones. Se consideró significativa una $p < 0,05$. El análisis se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® 25.0 (IBM).

Resultados

Características generales

Desde el 1 de febrero hasta el 14 de abril de 2020, 380 casos de COVID-19 fueron diagnosticados en nuestro hospital, de ellos 43 (11,3%) requirieron ingreso en la UCI por la presencia de insuficiencia respiratoria aguda y son motivo del presente análisis. Diecisiete pacientes (39,5%) fueron ingresados desde el servicio de medicina interna, 15 (34,9%) derivados desde otros hospitales y 11 (25,6%) desde el departamento de urgencias de nuestro hospital. Aunque los pacientes recibieron oxigenoterapia convencional y en algunas ocasiones OAF antes del ingreso a nuestra UCI, estos datos no están disponibles para su análisis. La mediana de tiempo desde el ingreso al hospital hasta la UCI fue de un día (0,0-3,0).

Las características basales de los pacientes se pueden observar en la tabla 1. Al momento del análisis 28 pacientes fueron dados de alta vivos (grupo 1=65,1%), 10 pacientes fallecieron (grupo 2=23,3%) y 5 (grupo 3=11,6%) permanecieron ingresados. La mediana de días hasta la muerte fue de 23 (RIC: 11-40) días, y un solo paciente (2,3%) falleció

dentro de las primeras 24 h del ingreso. La estancia media en la UCI para pacientes del grupo 1 fue de 27 días (RIC: 13-34).

En general, los pacientes fueron jóvenes (65 años), predominantemente varones, con un nivel de gravedad elevado, como lo expresan los valores medianos de APACHE (18) y SOFA (6). Se observó un incremento significativo ($p = 0,02$) de la mortalidad según los cortes de edad establecidos: 18 a 45 años (0%); 46-64 años (13,3%), 65-75 años (35,3%) y mayor de 75 años (66,7%). La mortalidad de los pacientes mayores de 75 años fue precoz, en la primera semana (fig. 1).

En el 44% de los pacientes no se registraron comorbilidades. Ningún trabajador de la salud de nuestro hospital fue ingresado en la UCI afectado por COVID-19 dentro del periodo de observación. Las principales comorbilidades fueron la HTA (30,2%) y la obesidad (25,6%), seguida de la diabetes mellitus (18,6%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC: 9,3%) y cardiopatía isquémica (9,3%). Dentro de los 13 pacientes con HTA, 7 pacientes (53,8%) tenían antecedentes de medicación relacionada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA; $n = 2$) o de antagonistas del receptor de angiotensina (ARA, $n = 5$). Solamente la presencia de shock al ingreso fue más frecuente en pacientes fallecidos (80%) respecto del grupo superviviente (grupo 1 = 42,9%) (tabla 1). Las otras variables consideradas no lograron diferencias con significación estadística entre los grupos.

Tratamiento

El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera dosis de antiviral fue prolongado, con una mediana de 8 días (RIC: 6-10), sin observarse diferencias entre los grupos. Lopinavir/ritonavir fue administrado en 40 (93%) pacientes, con una duración mediana de solo 5 días (RIC: 3,5-10) debido a complicaciones relacionadas con la elevación marcada de las transaminasas, lo cual condicionó la retirada del tratamiento. Hidroxicloroquina se administró a 39 (90,7%) pacientes con una duración mediana de 5 días. Interferón β -1b solo se administró en 15 pacientes (34,9%) por problemas de disponibilidad del fármaco y solo 2 pacientes (4,7%) recibieron tocilizumab en otros centros, antes de su derivación a nuestra UCI (tabla 1). No se consideró la administración de corticosteroides dentro del tratamiento para la COVID-19. Su administración se realizó al ingreso en la UCI en un solo (2,3%) paciente para continuar su tratamiento crónico. Cinco pacientes (11,6%) recibieron metilprednisolona como tratamiento de rescate por infiltrados pulmonares persistentes después de la segunda semana de estancia, y 4 (9,3%) recibieron la medicación por otras causas como trombocitopenia ($n = 1$), anemia hemolítica ($n = 1$) y rash cutáneo ($n = 2$).

Asistencia ventilatoria

Todos los pacientes necesitaron algún tipo de asistencia ventilatoria durante las primeras horas de ingreso en la UCI. La OAF fue utilizado como tratamiento inicial de la insuficiencia respiratoria por COVID-19 en 27 pacientes (62,7%). Sin embargo, a las 24 h solo 4 de los pacientes respondieron favorablemente, lo cual equivale a una frecuencia de fracaso del 85,2% (4/27). Al día 7, solo 2 pacientes mantenían

Tabla 1 Características generales de los 43 pacientes con COVID-19 grave

Variables	Global (n = 43)	Grupo 1/supervivientes (n = 28)	Grupo 2/fallecidos (n = 10)	Grupo 3/ingresados (n = 5)
<i>Demográficas y gravedad</i>				
Edad, años	65,5 (52-72)	60,5 (50-70)	67,5 (62-75)	67 (54-73)
Sexo masculino	27 (62,8)	18 (64,3)	5 (50)	4 (80)
APACHE II, puntos	18 (15-24)	17 (14-23)	19 (16-24)	20 (15-26)
SOFA, puntos	6 (4-7)	5,5 (3-6)	6,5 (5-9)	5 (4-6)
<i>Comorbilidades</i>				
EPOC	4 (9,3)	2 (7,1)	2 (20,0)	—
Insuficiencia cardíaca crónica	2 (4,7)	2 (7,1)	—	—
Insuficiencia renal crónica	2 (4,7)	1 (3,6)	1 (10)	—
Obesidad	11 (25,6)	6 (21,4)	4 (40)	1 (20)
Diabetes I	8 (18,6)	4 (14,3)	2 (20)	2 (40)
Enfermedad autoinmune	3 (7,0)	1 (3,6)	2 (20)	—
Cardiopatía isquémica	4 (9,3)	2 (7,1)	2 (20)	—
Hipertensión arterial	13 (30,2)	7 (25)	5 (50)	1 (20)
<i>Asistencia y tratamiento</i>				
GAP antiviral; días	8 (6-10)	8 (6-10)	7 (5-8)	9 (6,5-12)
ATB ingreso	5 (11,6)	3 (10,7)	1 (10)	1 (20)
L/R	40 (93,0)	27 (96,4)	8 (80)	5 (100)
Duración L/R; días	5 (4-10)	6 (4-10)	7,5 (3-10)	4 (3,5-7,5)
HC	39 (90,7)	26 (92,9)	8 (80)	5 (100)
Duración HC	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)
Tocilizumab	2 (4,7)	2 (7,1)	0	0
Interferon β-1b	15 (34,9)	9 (32,1)	5 (50)	1 (20)
<i>Laboratorio</i>				
LDH; U/l	480 (403-580)	415 (367-498)	575 (494-778)	535 (497-635)
CPK; U/l	71,5 (43-253)	86 (43-168)	55,5 (43-120)	ND
Leucocitos; × 10 ⁹ /l	8,2 (6,2-11,3)	7,1 (5,4-12,0)	10,1 (7,5-12,1)	10,1 (7,4-15,9)
Linfocitos; × 10 ⁹ /l	0,77 (0,50-0,98)	0,87 (0,55-1,06)	0,68 (0,37-0,97)	0,61 (0,25-0,79)
Creatinina sérica; mg/ml	0,7 (0,5-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	0,8 (0,7-1,5)	0,8 (0,6-1,6)
PCR; mg/dl	22 (14-27)	21,5 (12,5-26,7)	23 (17-27,2)	22,3 (14-31)
PCT; ng/ml	0,4 (0,1-0,8)	0,16 (0,04-0,44)	0,87 (0,53-1,95)	0,67 (0,31-1,10)
Lactato; mmol/l	1,7 (1,4-2,0)	1,5 (1,3-1,7)	1,8 (1,4-2,1)	1,6 (1,4-2,3)
Dímero D; ng/ml	599 (465-1.193)	711 (465-1.440)	931 (454-1.230)	468 (278-550)
Plaquetas; × 10 ⁹ /l	229 (189-303)	226 (194-309)	225 (168-289)	263 (193-436)
<i>Complicaciones</i>				
Shock al ingreso	25 (58,1)	12 (42,9)	8 (80)*	5 (100)
SDRA moderado/grave	32 (74,4)	22 (78,9)	8 (80)	2 (40)
SDRA leve	8 (18,6)	3 (10,7)	2 (20)	3 (60)
Insuficiencia renal aguda	18 (41,9)	10 (35,7)	6 (60)	2 (40)
RIFLE I	6 (14,0)	4 (14,3)	1 (10)	1 (20)
RIFLE II	7 (16,3)	3 (10,3)	3 (30)	1 (20)
RIFLE III	4 (9,3)	3 (10,3)	2 (20)	—
Neumonía asociada a VM	13 (30,2)	9 (32,1)	2 (20)	2 (40)

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ATB: antibiótico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GAP antiviral: días desde comienzo de los síntomas hasta recibir la primera dosis de antiviral; HC: hidroxicloroquina; L/R: lopinavir/ritonavir; RIFLE: escala de disfunción renal; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VM: ventilación mecánica.

Todas las comparaciones considerando el grupo 1 como referencia.

* p < 0,05 Los datos son informados en medianas con su rango intercuartil o bien con número de casos y su porcentaje.

OAF y estos fueron dados de alta como supervivientes, sin requerir otro tipo de soporte respiratorio. La mediana de tiempo hasta el fracaso de la OAF fue de 8 h (RIC: 6-20 h). Todos los pacientes que fracasaron fueron posteriormente

intubados y ventilados. La VMI fue empleada como primera opción de tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda en 16 pacientes (37,2%). Sin embargo, durante las primeras 24 h, 37 (86%) de los 43 pacientes estaban ventilados,



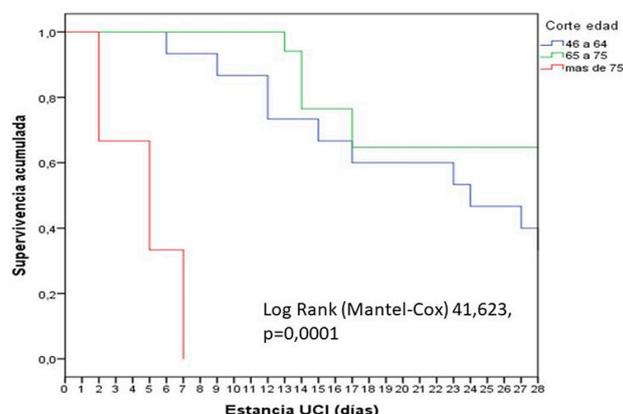


Figura 1 Distribuciones de supervivencia (Kaplan-Meier) para los distintos niveles de corte edad establecidos para los pacientes incluidos.

y finalmente, a los 7 días, 41 (95%) necesitaron VMI. De los pacientes en VMI, 34 (82%) requirieron al menos un episodio de ventilación en prono, con una mediana de 3 (1-5) maniobras por paciente, aunque algunos recibieron más de 10 periodos de ventilación en prono. Solo un paciente (2,3%) fue derivado al hospital de referencia para realizar ECMO, el cual finalmente falleció. La mediana de días de la VMI fue de 27 días (RIC: 15-38), y similar en sobrevivientes (23 días [RIC: 12-30]) y fallecidos (27 días [RIC: 13-38; $p=0,37$]). De los 37 pacientes que requirieron VMI, 32 (86,5%) han completado la evolución en la UCI al momento del análisis, con una mortalidad cruda del 28,1% (9/32), similar respecto de aquellos pacientes que no requirieron VMI en las primeras 24 h (16,6%; $p=0,55$).

El 93% (40/43) de los pacientes cumplieron criterios de SDRA, siendo en 32 (74,4%) moderado/severo y en 8 (18,6%) leve. De los 32 pacientes con SDRA moderado/severo, 27 (72,9%) recibieron VMI a las 24 h, pero 4 (14,8%) se mantuvieron con OAF, y un paciente con máscara facial con reservorio. La totalidad de los pacientes con SDRA leve necesitaron VMI a las 24 h.

Independiente del soporte respiratorio recibido, la PaO_2/FiO_2 mediana al ingreso de los pacientes fue de 165 (RIC: 125-210), la cual se incrementó significativamente hasta el día 7.^o llegando a 194 (153-285; $p=0,05$). Un comportamiento similar de la PaO_2/FiO_2 se observó en los supervivientes, aunque sin lograr significación ($p=0,07$), mientras que en los fallecidos la PaO_2/FiO_2 se redujo discretamente después de 7 días a pesar del tratamiento (tabla 2).

Infección bacteriana y tratamiento antimicrobiano

El 11,6% ($n=5$) de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano (ATB) al ingreso en la UCI por sospecha clínica de co-infección bacteriana. Cuatro pacientes recibieron ceftriaxona más macrólido y un paciente piperacilina

/tazobactam más macrólido. No se obtuvo aislamiento de microorganismos patógenos en muestras respiratorias profundas (BAS=5) de esos pacientes. En todos los pacientes el antígeno urinario para *S. pneumoniae* y *Legionella* spp. fue negativo, así como el broncoaspirado y los hemocultivos realizados al ingreso en la UCI. No se observó presencia de co-infección bacteriana en nuestra serie. La mediana de PCT al ingreso fue de 0,45 ng/ml (RIC: 0,04-2,45), mientras que la mediana de PCR fue de 23 mg/dl (RIC: 10-28). Por el contrario, 13 de los 43 pacientes (30,2%) desarrollaron NAV, lo cual equivale a una incidencia de 13,3 casos/1.000 días de VMI. Los microorganismos aislados fueron *S. anginosus* ($n=3$), *P. aeruginosa* ($n=3$), *S. aureus* sensible a la meticilina ($n=2$), *E. coli* ($n=1$), *S. oralis* ($n=1$), *K. pneumoniae* ($n=1$), *E. faecalis* ($n=1$) y *Corynebacterium* spp ($n=1$). No se observó aislamiento de *Aspergillus* spp. en ninguna de las muestras respiratorias procesadas.

Discusión

Nuestro estudio describe la evolución de 43 pacientes graves con COVID-19 durante las primeras 4 semanas en una UCI de un hospital de tercer nivel. A pesar del reducido número de pacientes, nuestros resultados son de gran interés, dado la falta de conocimiento en la evolución de esta nueva enfermedad y las diferencias en las características de los pacientes. Una de los principales hallazgos de nuestro estudio fue que, uno de cada 2 pacientes ingresados no presentaron comorbilidades mayores. Este hallazgo es similar a los observados en otros estudios⁸⁻¹¹, los cuales informan de la ausencia de comorbilidades en más del 60% de los pacientes. De forma similar a lo observado en la pandemia por la gripe A (H1N1)pdm09²⁰, la obesidad fue una comorbilidad muy frecuente en nuestros pacientes. Por el contrario, la obesidad no se menciona en los estudios realizados en China⁹ ni Italia³, pero sí en la experiencia de Vitoria⁷ y en una reciente publicación de EE. UU.²¹, con un nivel aún superior de obesos en sus pacientes (41,7%). Esto



Tabla 2 Variables relacionadas con la oxigenación de los 43 pacientes diferenciados por su evolución

Variables	Global (n = 43)	Supervivientes/grupo 1 (n = 28)	Fallecidos/grupo 2 (n = 10)	Ingresados/grupo 3 (n = 5)
<i>Variables al ingreso</i>				
PaO ₂ ; mmHg	100 (80-125)	99 (79,8-123)	110 (74-130)	99 (89-117)
FiO ₂ ; %	60 (50-80)	57 (50-80)	70 (60-80)	60 (45-62)
PaO ₂ /FiO ₂	165 (125-210)	164 (125-197)	163 (95-197)	210 (149-224)
PaCO ₂ ; mmHg	43 (38-49)	41 (35-44)	47 (40-52)	52 (40-53)
pHa	7,38 (7,34-7,43)	7,41 (7,38-7,44)	7,35 (7,33-7,38)	7,34 (7,28-7,39)
<i>Variables a los 7 días de ingreso</i>				
PaO ₂ ; mmHg	102 (80-124)	105 (83-126)	83 (69-104)	121 (101-173)
FiO ₂ ; %	50 (40-60)	50 (40-55)	62 (52-80)	50 (40-72)
PaO ₂ /FiO ₂	194 (153-285)	207 (160-294)	135 (85-177)	251 (181-373)
PaCO ₂ ; mmHg	44 (42-56)	43 (41-49)	61 (58-75)	45 (43-49)
pHa	7,43 (7,36-7,46)	7,43 (7,41-7,47)	7,29 (7,25-7,35)*	7,44 (7,43-7,52)

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono arterial; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial.

Todas las comparaciones considerando el grupo 1 como referencia.

* p < 0,05 Los datos son informados en medianas con su rango intercuartil.

**p < 0,001.

podría dificultar la extrapolación directa de los resultados internacionales^{3,8-11,21,22} al tratarse de poblaciones diferentes.

Otro de los hallazgos relevantes fue que la mortalidad observada (23,2%) en nuestra serie, fue inferior a observada en el estudio de Vitoria⁷ (31%), a pesar de una edad y gravedad semejante de los pacientes y similar frecuencia de VMI (94%). Diferentes publicaciones también informan de una mortalidad más elevada. En el estudio de Yang X et al.⁹, la mortalidad global fue del 61,5%, pero al considerar los pacientes en VMI, la misma ascendió hasta el 81% (30/37), considerablemente mayor que la observada en nuestro estudio (28,1%). Hay que resaltar que, en dicho estudio, de los 52 pacientes críticos, solo 22 (42%) recibieron VMI. Aunque los autores no informan del tiempo desde el fracaso otras técnicas de oxigenación hasta la implementación de la VMI, la elevada mortalidad de los pacientes en VMI, hace suponer un importante retraso en la intubación orotraqueal. Por su parte, Wu C et al.¹⁰, comunican una mortalidad global del 21,9%. En este estudio, de los 210 pacientes incluidos, 165 (78,5%) recibieron algún tipo de soporte respiratorio, pero también es notoria la baja frecuencia de utilización de VMI (3%) en los pacientes, mientras que casi la mitad (48,8%) recibieron cánulas nasales y el 30% VNI. Asimismo, el estudio de Grasselli G et al.⁴ realizado en Italia, comunica una mortalidad del 26%. Este estudio, aunque no menciona escalas de gravedad, parece incluir una población más similar a nuestra serie, ya que, de los 1.591 pacientes, 1.287 (80%) ingresaron en las UCI, y de ellos, el 89% requirieron VMI. Aunque los autores asocian la mortalidad con la edad, la mediana de edad no fue diferente a la de nuestra población (63 vs. 65 años). En Nueva York²¹, de los 5.700 pacientes con COVID-19, solo el 6,5% (n = 373) fueron ingresados en las UCI y 320 de estos (85,8%) requirieron VMI. La mortalidad en este subgrupo fue muy elevada (88,1%). Mortalidad similar a la observada por Arentz M et al.²² en una pequeña población de 21 pacientes. La elevada mortalidad en esta serie podría relacionarse con una mediana de edad sensiblemente mayor que en la mayoría de las comunicaciones (70 años, RIC: 40-92). Contrariamente a estos hallazgos, nuestra

mortalidad fue marcadamente superior a la observada en el estudio de Guan W et al.⁸ de solo el 1,4%. En este estudio, la mayoría de los 1.099 pacientes fueron considerados como no graves (ninguno requirió ventilación). En aquellos considerados graves (15,7%; 173/1.099) la mortalidad fue del 8,1%, a pesar que, dentro de estos pacientes solo 25 (2,2%) recibieron VMI. Resulta evidente que los estudios internacionales, incluyen otro tipo de población y especialmente otro tipo de asistencia ventilatoria, lo cual hace muy difícil trasladar esa experiencia a nuestro medio, y sus datos deben ser interpretados cuidadosamente.

Otro hallazgo de interés fue observar que, a pesar de las recomendaciones en contra de su uso¹², la OAF fue iniciada en más del 60% de los pacientes como primera línea de tratamiento. Sin embargo, en más del 85% de los casos se observó fracaso. Aunque con los datos disponibles, no podemos evaluar el impacto del retraso en la intubación en relación con la evolución, es posible que un gap de 8 h desde el fracaso de la OAF hasta la intubación, no haya afectado considerablemente la evolución, considerando la mortalidad observada.

Un dato preocupante fue observar una elevada tasa de NAV (30% o 13 casos/1.000 días de VMI), la cual duplica ampliamente la tasa habitual de nuestra UCI. Esta frecuencia es superior a la comunicada por Xang X et al.⁹ (13,5%), aunque los autores no indican días de exposición al riesgo por lo cual es difícil realizar comparaciones. La urgencia del trabajo durante la pandemia, la utilización de equipos de protección individual, la rotación de personal poco entrenado, así como una disminución en las medidas de prevención de la NAV, pueden ser las razones que justifiquen este incremento. Sin embargo, esta elevada incidencia deberá ser confirmada con otros estudios.

Finalmente, nuestros datos muestran que en los pacientes fallecidos la PaO₂/FiO₂ de ingreso no tubo mejoría a los 7 días a pesar del tratamiento. En supervivientes, la PaO₂/FiO₂ se incrementó a los 7 días, por lo cual podemos hipotetizar que, la falta de mejoría de la PaO₂/FiO₂ a la semana de tratamiento podría ser un factor pronóstico a considerar en nuevos estudios.



Es evidente que nuestro estudio tiene importantes limitaciones que deben ser remarcadas. La primera de ellas y posiblemente la más importante, es el bajo número de pacientes incluidos. Debido a ello, es posible que no puedan evidenciarse diferencias entre grupos por un error de tipo I. Sin embargo, dado las características novedosas de esta pandemia, nuestros datos aportan valor al conocimiento, aunque los hallazgos deberán ser confirmados por estudios con mayor número de pacientes. Segundo, nuestros resultados describen la evolución en un tipo especial de UCI y posiblemente no pueda ser generalizado a otras áreas u otras UCI. Es evidente que tanto la indicación de ingreso en UCI, así como la complejidad de la asistencia brindada a los pacientes, es muy variable entre centros y países por lo cual, esta información deberá ser analizada cuidadosamente en cada estudio.

En conclusión, nuestros datos sugieren que a pesar de describir la evolución de una población con edad no muy avanzada y con bajo nivel de comorbilidades, la COVID-19 requiere con elevada frecuencia de VMI por SDRA, presenta una alta incidencia de fracaso de la OAF y una elevada mortalidad. La falta de mejoría de la PaO₂/FiO₂ después de una semana de tratamiento activo, podría considerarse como una variable asociada a la mortalidad precoz, aunque estos datos deberán ser confirmados en futuros estudios.

Autorías

Concepción y diseño del estudio: AR, MB, LC, GM, RC y ST.

Adquisición de los datos y análisis: AR, MB, JG, GM, RC, EPP, ST, CBB, RSP, LC y XT.

Interpretación de los datos: AR, MB, LC, GM, RC, ESP, LC, ESP y EPP.

Importante aportación intelectual al contenido: AR, MB, GM, RC, ESP, LC y LC.

Borrador del manuscrito: AR, MB, GM y RC.

Revisión crítica del contenido: JG, EPP, CBB, RSP, ST y XT.

Todos los autores aprobaron el manuscrito final enviado para su evaluación y posible publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

AR ha recibido una beca de investigación de Gilead Science para el estudio de antibióticos nebulizados. Además, ha recibido honorarios por conferencias docentes para Biomerieux, Astellas, Pfizer, Thermo Fisher, MSD, Gilead, Shionogi y BRHAMS. Sin embargo, no tiene conflictos de interés con el presente manuscrito. El resto de los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Agradecimiento

El grupo de trabajo HJ23-COVID-19 quiere agradecer a todos los trabajadores de la salud del HJ23 relacionados con la asistencia de los pacientes COVID-19 por su abnegada dedicación y esfuerzo durante este periodo de estudio. Sin ellos, este manuscrito no podría haberse escrito.

Los hallazgos y las conclusiones del presente manuscrito son responsabilidad de los autores y no representan necesariamente la posición oficial del Instituto Catalán de la Salud.

Anexo 1. Listado de Investigadores del HJ23-COVID-19 Working Group

Laboratorio clínico

Natalia Bastón Paz, Carolina Sarvisé Buil, Frederic Gómez Bertomeu, Gemma Recio Comi, Carla Martín Grau, Silvia Montolio Breva, Victoria Rivera Moreno, Modest Sabaté Piñol, Carmen Molina Clavero, Nuria Serrat Orús, Maria Teresa Sans Mateu y Cristina Gutiérrez Fornes.

Epidemiología y prevención de la infección nosocomial

M. Montserrat Olona Cabases

Departamento de enfermería UCI

Xavier Teixidó, Diana Gil Castillejos y Nuria Burló Arévalo.

Farmacia clínica

Laura Canadell y Erika Esteve Pitarch.

Médicos UCI

María Bodi, Alejandro Rodríguez, Gerard Moreno, Christian Villavicencio, Mari Carmen Gilavert, Sara Rosich, Ángel Pobo, Mónica Magret, Gonzalo Sirgo, Vanessa Blázquez, Federico Esteban, Iulen Leache, Paula Perello, Iban Oliva, Manuel Samper, Oriol Plans, Marc Cartanyá, Sandra Canelles, Raquel Carbonell, Neus Guasch, Cristina Ferré, Sara Manrique, Xavier Daniel, Silvia Urgeles, Ivan David, Marina Roure, Natalia Murillo, Marina Sánchez y Melina Salgado.

UCI Data-Analytics

Josep Gómez, Manuel Ruiz-Botella, Jordi Albiol y Eduard Mayol.

Bibliografía

- Organización mundial de la Salud. declaración de la pandemia COVID-19. (<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>).
- Ferrer R. Pandemia por Covid-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.002>.
- Rascado Sedes P, Ballesteros Sanz MA, Bodi Saera MA, Carrasco Rodríguez-Rey LF, Castellanos Ortega A, Catalán M, et al. Plan de contingencia para los servicios de medicina intensiva frente a la pandemia COVID-19. *Med Intensiva*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.03.006>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan China. *Lancet*. 2020;395:497-506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- ISCiii - Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Informe sobre la situación de COVID-19 en España. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%206.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2027%20de%20abril%20de%202020.pdf#search=COVID%2D19>.

7. Barrasa H, Rello J, Tejada S, Martín A, Balziskueta G, Vinuesa C, et al. SARS-Cov-2 in Spanish Intensive Care: Early Experience with 15-day Survival In Vitoria. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2020.04.001>.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
10. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan China. *JAMA Intern Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
11. World Health Organization (WHO). Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [consultado 14 Abr 2020] Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
12. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19. Unidades de Cuidados Intensivos. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf.
13. Rubio O, Estella A, Cabre L, Saralegui-Reta I, Martín MC, Zapata L, et al. Recomendaciones éticas para la toma de decisiones difíciles en las unidades de cuidados intensivos ante la situación excepcional de crisis por la pandemia por COVID-19: revisión rápida y consenso de expertos. *Med Intensiva.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.006>.
14. Enfermedad por coronavirus, COVID-19 Actualización [consultado 14 Abr 2020] Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404.ITCoronavirus.pdf>.
15. Martín-Loeches I, Schultz MJ, Vincent JL, Alvarez-Lerma F, Bos LD, Sole-Violan J, et al. Increased incidence of co-infection in critically ill patients with influenza. *Intensive Care Med.* 2017;43:48–58.
16. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61–111.
17. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. ARDS Definition Task Force. *JAMA.* 2012;307:2526–33.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. the ADQI workgroup Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204–12, <http://dx.doi.org/10.1186/cc2872>.
19. Moreno G, Rodríguez A, Reyes LF, Gomez J, Sole-Violan J, Diaz E, et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with severe influenza pneumonia: A propensity score matching study. *Intensive Care Med.* 2018;44:1470–82.
20. Diaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, Lorente L, del Mar Martín M, Pozo JC, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A (H1N1). *Chest.* 2011;139:382–6.
21. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
22. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>.