



# Índice mitocondrial pulmonar como predictor de mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19

## Pulmonary mitochondrial index as a predictor of mortality in acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

Jesús Salvador Sánchez Díaz,<sup>1</sup> Fernando Raúl Martínez Aguilar,<sup>1</sup> Karla Gabriela Peniche Moguel,<sup>1</sup> Erik Canseco González,<sup>1</sup> Diego Escarramán Martínez,<sup>2</sup> María Verónica Calyeca Sánchez<sup>1</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar si el índice mitocondrial pulmonar es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal, efectuado entre el 1 de mayo de 2020 y el 31 de diciembre de 2022, en el que se incluyeron pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 y ventilación mecánica invasiva. Se recurrió al análisis de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de acuerdo con la variable de interés (índice mitocondrial pulmonar).

**RESULTADOS:** Se incluyeron 91 pacientes y se dividieron en dos grupos: el de supervivientes (n = 46) y el de no supervivientes (n = 45). La media de lactato arterial y venoso fue de  $1.61 \pm 0.73$  y  $1.69 \pm 0.76$  mmol/L, respectivamente, con mortalidad general del 50.5%. El índice mitocondrial pulmonar positivo mostró una razón de momios (OR) de 1.78 con IC95% de 1.00-3.20. El valor p fue de 0.04 para mortalidad con área bajo la curva de 0.65 con sensibilidad del 75% y especificidad del 65% para el desenlace fatal.

**CONCLUSIÓN:** El índice mitocondrial pulmonar positivo ( $> 0$  mmol/L) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19, calculado al ingreso a la unidad de cuidados intensivo, indica mayor daño pulmonar; sin embargo, no es factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes porque otras variables influyen en el desenlace.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de dificultad respiratoria aguda; COVID-19; mortalidad; coronavirus; unidad de cuidados intensivos.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine if the pulmonary mitochondrial index is a risk factor for mortality in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, observational, longitudinal cohort study conducted between from May 1<sup>st</sup>, 2020 to December 31, 2022, including patients admitted to the intensive care unit with COVID-19 acute respiratory distress syndrome and invasive mechanical ventilation. The pulmonary mitochondrial index was evaluated to determine its association with mortality.

**RESULTS:** Ninety-one patients were included and divided into two groups: survivors (n = 46) and non-survivors (n = 45). Mean arterial and venous lactate levels were  $1.61 \pm 0.73$  and  $1.69 \pm 0.76$  mmol/L, respectively, with an overall mortality rate of 50.5%. Positive pulmonary mitochondrial index had an OR of 1.78 (95% CI 1.00-3.20, p = 0.04) for mortality, with an area under the curve of 0.65, with a sensitivity of 75% and a specificity of 65% for fatal outcome.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Crítica, Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Veracruz, Veracruz.

<sup>2</sup> Departamento de Anestesiología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México.

### ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-1744-9077>  
<https://orcid.org/0000-0003-2579-0347>  
<https://orcid.org/0000-0003-3190-0258>

**Recibido:** junio 2025

**Aceptado:** febrero 2026

### Correspondencia

Karla Gabriela Peniche Moguel  
gabrielapenichemd@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Sánchez-Díaz JS, Martínez-Aguilar FR, Peniche-Moguel KG, Canseco-González E, Escarramán-Martínez D, Calyeca-Sánchez MV. Índice mitocondrial pulmonar como predictor de mortalidad en el síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. Med Int Méx; 2026; 42: e10590.

**CONCLUSION:** A positive pulmonary mitochondrial index ( $> 0$  mmol/L) in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19, calculated upon admission to the intensive care unit, indicates greater lung damage; however, it is not a risk factor for mortality in this group of patients because other variables influence the outcome.

**KEYWORDS:** Acute respiratory distress syndrome; COVID-19; Mortality, Coronavirus; Intensive care unit.

## ANTECEDENTES

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado en diciembre de 2019 en Wuhan, China,<sup>1</sup> incrementó la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda. El 40% de los pacientes hospitalizados por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) lo manifiestan y el 80% de los pacientes intubados por esta causa fallece.<sup>2,3</sup> Se ha documentado que los pacientes con COVID-19 tienen alteraciones en la perfusión tisular<sup>4</sup> y del metabolismo de oxígeno.<sup>5</sup> El lactato sérico es el marcador de perfusión tisular más utilizado;<sup>6</sup> aumenta ante hipoxia celular o baja perfusión periférica.<sup>7</sup> Una concentración mayor de 2 mmol/L es el punto de corte más utilizado.<sup>8</sup> En los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por infección con el SARS-CoV-2 la hipoxemia aguda afecta la relación  $VO_2/DO_2$  (consumo/disponibilidad de oxígeno), lo que aumenta el metabolismo anaerobio.<sup>9,10</sup> La producción de lactato puede incrementar en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda de manera proporcional al grado de insuficiencia respiratoria; además, es útil como marcador pronóstico.<sup>11</sup>

En condiciones fisiológicas, la producción de lactato está dada por la piel (25%), los eritrocitos (20%), el sistema nervioso central (20%), el múscu-

culo (25%) y el aparato gastrointestinal (10%). Sin embargo, durante la enfermedad crítica los pulmones son uno de los principales productores de lactato.<sup>12</sup> Normalmente, el lactato arterial es igual o menor que el lactato venoso central (delta lactato a-vc); se considera un valor normal cuando es igual o menor a 0 mmol/L.<sup>13</sup>

Cuando el delta lactato a-vc es mayor de 0 mmol/L podría reflejar alteración mitocondrial de las células pulmonares, consecuencia de daño pulmonar inducido por inflamación, como ocurre en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.<sup>14</sup> Entonces, la concentración arterial de lactato puede ser mayor que la venosa central (delta lactato a-vc  $> 0$  mmol/L) según el grado de afectación pulmonar.<sup>15,16</sup> A partir de lo anterior se acuñó el neologismo índice mitocondrial pulmonar para referirse al delta lactato a-vc, que se calcula en los pacientes con afección pulmonar (síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19). El objetivo de este estudio fue: determinar si el índice mitocondrial pulmonar es factor de riesgo de mortalidad en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico, efectuado



en la unidad de cuidados intensivos del 1 de mayo de 2020 al 31 de diciembre de 2022. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación local (R-2022-3001-084) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS, 17 CI 30 193 067). Consistió en la revisión de expedientes médicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Fue un estudio de no intervención, por lo que el consentimiento informado asentado en el expediente médico es el de ingreso a la UCI. La investigación se hizo con base en la metodología *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) para estudios observacionales.<sup>17</sup>

#### Población de estudio

Muestreo por conveniencia de expedientes de pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. *Criterios de inclusión:* edad de 18 años o más, infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa (PCR-RT), síndrome de dificultad respiratoria aguda definido según los criterios de Berlín,<sup>18</sup> necesidad de ventilación mecánica invasiva durante 48 horas o más. *Criterios de exclusión:* pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda tratados con ventilación mecánica no invasiva o con ventilación mecánica invasiva durante menos de 48 horas, pacientes con máximo alcance terapéutico y con embarazo o puerperio. *Criterios de eliminación:* pacientes con variables incompletas en el expediente o que concluyeran su tratamiento en otra terapia intensiva.

#### Desarrollo del estudio

Un médico especialista en medicina crítica recolectó los datos, tomándolos del expediente clínico de los pacientes que cumplieron los cri-

terios de inclusión. Las variables se obtuvieron al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, la programación inicial de la ventilación mecánica la efectuó el especialista en medicina crítica de turno, apegado a las metas de protección pulmonar o ventilación protectora. El soporte ventilatorio se llevó a cabo con ventiladores Puritan Benet 840. La gasometría arterial y venosa central (tomada del catéter venoso central con posición corroborada por radiografía de tórax portátil) y las variables del ventilador mecánico se obtuvieron en posición supina, en los 30 minutos posteriores a la programación inicial del ventilador. Las muestras de gasometría se procesaron en el equipo GEM® PREMIER™ 4000 con iQM®.

#### Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial. Por la cantidad de pacientes se usó Kolmogorov-Smirnov para las pruebas de normalidad. Las variables categóricas se analizaron con la prueba  $\chi^2$  o con la exacta de Fisher de acuerdo con la distribución de la población y las variables numéricas con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo con el caso.

Se usó regresión lineal simple y multivariada para la predicción de la variable dependiente (superviviente o no superviviente) con las independientes de relevancia clínica y, posteriormente, se usó regresión logística binaria para identificar a las variables con factor de riesgo y estimar las razones de momios (OR) para el desenlace de los pacientes durante la estancia en cuidados intensivos. Se recurrió al análisis de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de acuerdo con la variable de interés (índice mitocondrial pulmonar).

Para todas las variables se consideró significación estadística cuando el valor de p era menor de 0.05. Se usó el programa SPSS<sup>M</sup> versión 26.

## RESULTADOS

Se incluyeron 91 pacientes, de los que el 36.3% eran mujeres. La edad promedio fue de 64 años y la comorbilidad más frecuente fue la diabetes tipo 2 (49.5%). La media de lactato arterial y venoso fue de  $1.61 \pm 0.73$  y  $1.69 \pm 0.76$  mmol/L, respectivamente. La mortalidad general fue del 50.5%. **Cuadro 1**

El **Cuadro 2** compara los supervivientes ( $n = 46$ ) y no supervivientes ( $n = 45$ ), el índice mitocondrial pulmonar fue positivo en el 33.3 y 54.3%, respectivamente ( $p = 0.04$ ). Otras variables con diferencia estadística fueron: tabaquismo, déficit de base, vasopresor, requerimiento de ventilación mecánica y puntuación simplificada de fisiología aguda II.

**Cuadro 1.** Características generales de la población

Variable	Media
Edad $\pm$ DE (años)	$64.02 \pm 13.03$
Sexo femenino, n (%)	33 (36.3)
Comorbilidades n, (%)	
Tabaquismo	30 (33)
Diabetes mellitus	45 (49.5)
Cardiopatía	5 (5.5)
Neumopatía	3 (3.3)
pH $\pm$ DE	$7.35 \pm 0.107$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\pm$ DE (mmHg)	$86.92 \pm 36.74$
PaCO <sub>2</sub> $\pm$ DE (mmHg)	$44.86 \pm 12.59$
HCO <sub>3</sub> $\pm$ DE (mmHg)	$24.24 \pm 5.11$
Déficit de base $\pm$ DE (mmol/L)	$-1.82 \pm 5.27$
Lactato arterial $\pm$ DE (mmol/L)	$1.61 \pm 0.73$
Lactato venoso $\pm$ DE (mmol/L)	$1.69 \pm 0.76$
Vasopresor, n (%)	18 (19.8)
Ventilación mecánica $\pm$ DE (días)	$7.2 \pm 4.69$
Mortalidad, n (%)	46 (50.5)
SAPS II $\pm$ DE (puntos)	$75.2 \pm 9.09$

pH: potencial de hidrógeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub>: bicarbonato de sodio; SAPS II: puntuación simplificada de fisiología aguda II.

La **Figura 1** muestra que la curva de Kaplan-Meier para supervivencia tuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.0002$ ) al comparar el grupo de supervivientes y no supervivientes.

El **Cuadro 3** expone el análisis univariado y multivariado; en el primero se encontró significación en las variables: tabaquismo (OR 2.37, IC95% 1.32-4.24,  $p = 0.003$ ), déficit de base (OR 0.94, IC95% 0.88-0.99,  $p = 0.02$ ) e índice mitocondrial pulmonar positivo (OR 1.78, IC95% 1.00-3.20,  $p = 0.04$ ), de las que solo el tabaquismo (OR 2.10, IC95% 1.13-3.89,  $p = 0.01$ ) resultó con diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariado. El índice mitocondrial pulmonar positivo no tuvo relevancia estadística (OR 1.30, IC95% 0.70-2.42,  $p = 0.39$ ).

## DISCUSIÓN

La diferencia entre el lactato arterial y venoso central es de 0 mmol/L o menor; esto se invierte en enfermedades pulmonares y se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Lo anterior sucede, principalmente, por incremento del lactato arterial, secundario al aumento de la producción pulmonar, pero el proceso inflamatorio es un requisito indispensable, situación característica de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda. Además, el incremento de la producción de lactato pulmonar también dependerá de la gravedad de la hipoxemia y mayor metabolismo anaerobio, que ocurriría cuando la DO<sub>2</sub> disminuye a concentraciones críticas ( $< 7$  mL/kg/min) con respecto al VO<sub>2</sub>, por agotamiento de los mecanismos compensatorios. Por último, el daño difuso o heterogéneo del parénquima pulmonar distintivo del síndrome de dificultad respiratoria aguda sería otra variable a considerar.<sup>15,19</sup> Los marcadores indirectos de perfusión tisular y metabolismo anaerobio, como el delta lactato a-vc o índice mitocondrial pulmonar resultan útiles para determinar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda.

**Cuadro 2.** Comparación entre supervivientes y no supervivientes (n = 91)

Variables	Supervivientes n = 46	No supervivientes n = 45	p
Edad ± DE (años)	62.5 ± 14.7	65.5 ± 11.1	0.27
Sexo femenino, n (%)	17 (37.8)	16 (34.8)	0.76
<b>Comorbilidades, n (%)</b>			
Tabaquismo	8 (17.8)	22 (47.8)	0.02
Diabetes mellitus tipo 2	18 (40)	27 (58.7)	0.07
Cardiopatía	3 (6.7)	2 (4.3)	0.67
Neumopatía	1 (2.2)	4 (4.3)	0.99
pH ± DE	7.36 ± 0.09	7.33 ± 0.11	0.12
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ± DE (mmHg)	92.2 (± 33.5)	81.74 (± 39.3)	0.17
PaCO <sub>2</sub> ± DE (mmHg)	44.8 (± 13.1)	44.8 (± 12.2)	0.98
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ± DE (mmHg)	25.1 (± 5.1)	23.3 (± 4.9)	0.08
Déficit de base ± DE (mmol/L)	-0.7 (± 4.9)	-2.8 (± 5.4)	0.05
Lactato arterial ± DE (mmol/L)	1.55 (± 0.75)	1.66 (± 0.72)	0.48
Lactato venoso ± DE (mmol/L)	1.70 (± 0.70)	1.69 (± 0.82)	0.96
Índice mitocondrial pulmonar positivo, n (%)	15 (33.3%)	25 (54.3%)	0.04
Vasopresor, n (%)	4 (8.9%)	14 (30.4%)	0.01
Ventilación mecánica ± DE (días)	5.6 (± 3.2)	8.6 (± 5.4)	0.002
SAPSII ± DE (puntos)	72.6 (± 7.53)	77.7 (± 9.84)	0.007

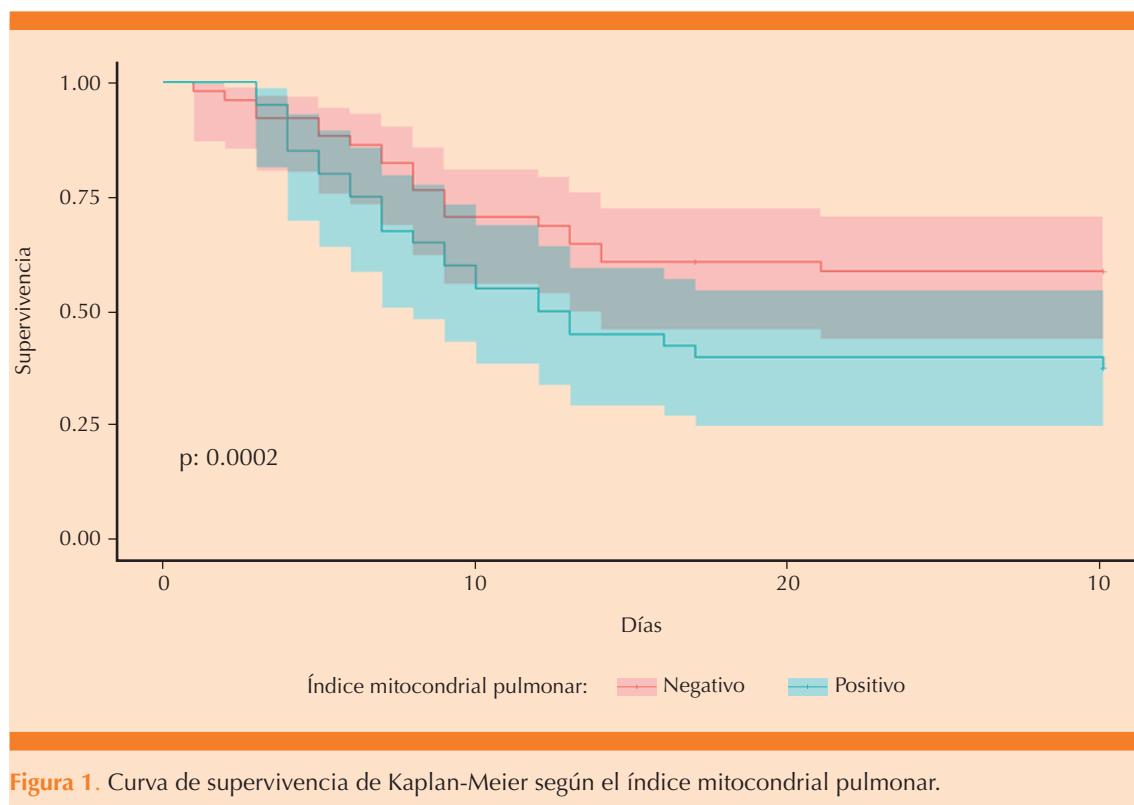
pH: potencial de hidrógeno; paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato de sodio; SAPS II: puntuación simplificada de fisiología aguda II.

Nardi y colaboradores<sup>20</sup> observaron que el delta lactato a-vc mayor de 0 mmol/L podría ser consecuencia de la tormenta de citocinas relacionada con COVID-19 reflejada en un trastorno en el metabolismo mitocondrial de las células pulmonares inducido por una inflamación aguda. Además, la administración de anticuerpos monoclonales con actividad antiinflamatoria podría “normalizar” el delta lactato a-vc en esta población de pacientes.

En el estudio de 103 pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de choque (cualquier tipo) Rodríguez y su grupo<sup>21</sup> utilizaron el delta lactato a-cv al ingreso, a las 12 y 24 horas como predictor de mortalidad con área bajo la curva (AUC) de 0.501 (punto de corte  $\leq$  0.23 mmol/L), con sensibilidad del

81.6% y especificidad del 27.8%; AUC de 0.547 (punto de corte  $<$  0.5 mmol/L), con sensibilidad del 97.9% y especificidad del 14.8 y AUC de 0.534 (punto de corte  $\leq$  0.19 mmol/L), con sensibilidad del 79.6% y especificidad del 31.5%, por lo que concluyeron utilidad clínica limitada para predecir la mortalidad.

Santos-Martínez y su grupo<sup>22</sup> reportan que, en pacientes con choque o insuficiencia cardiovascular secundaria a cirugía cardiaca, el comportamiento del delta lactato a-vc refleja perfusión y oxigenación tisular. Entonces, no solo en afecciones pulmonares inflamatorias, sino también en condiciones de hipoperfusión tisular el delta lactato a-vc aumentaría; la razón fisiopatológica sería el incremento del metabolismo anaerobio.



**Figura 1.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier según el índice mitocondrial pulmonar.

**Cuadro 3.** Análisis univariado y multivariado de las variables de estudio

Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1.01 (0.99-1.03)	0.24		
Sexo	0.93 (0.51-1.71)	0.83		
Tabaquismo	2.37 (1.32-4.24)	0.003	2.10 (1.13 - 3.89)	0.01
Diabetes mellitus tipo 2	1.56 (0.86-2.81)	0.13		
Cardiopatía	0.72 (0.17-2.97)	0.65		
Neumopatía	2.54 (0.61-10.52)	0.19		
pH	0.07 (0.005-1.038)	0.05		
PaCO <sub>2</sub>	1.00 (0.97-1.02)	0.86		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.94 (0.88-1.00)	0.08		
Déficit de base	0.94 (0.88-0.99)	0.02	0.95 (0.89 - 1.00)	0.07
Índice mitocondrial pulmonar positivo	1.78 (1.00-3.20)	0.04	1.30 (0.70 - 2.42)	0.39

pH: potencial de hidrógeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato de sodio.



La prioridad en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 será evitar la disoxia<sup>23</sup> y mantener la homeostasis circulatoria entre la macrocirculación, microcirculación y la célula.<sup>24</sup> En este estudio el rendimiento del índice mitocondrial pulmonar positivo no tuvo relevancia estadística en el análisis multivariado, lo anterior probablemente se asocie con el tamaño de la muestra porque la variable fue dicotomizada por mostrar rangos de referencia muy pequeños.

Si bien el índice mitocondrial pulmonar no es una variable de riesgo de mortalidad de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19, demostrado en este análisis multivariado, sí es un marcador que orienta no solo a mayor daño pulmonar en este grupo de pacientes, sino también a menos días de supervivencia, demostrado a través de la línea del tiempo en la historia natural de la enfermedad (síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19).

Debe considerarse que cualquier parámetro tiene limitaciones, pero le corresponde al médico escoger el mejor marcador, contextualizando a cada paciente, lo que hace imperativo el monitoreo multimodal.

*Limitaciones del estudio:* diseño observacional y descriptivo, el tamaño de muestra ( $n = 91$ ) y haberse llevado a cabo en un solo centro. *Fortalezas:* es una población homogénea, todos los pacientes se encontraban en cuidados intensivos, intubados por síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19. La utilidad del índice mitocondrial pulmonar en pacientes con COVID-19 debe confirmarse mediante estudios adicionales.

## CONCLUSIONES

El índice mitocondrial pulmonar positivo ( $> 0$  mmol/L) en pacientes con síndrome de

dificultad respiratoria aguda por COVID-19, calculado a su ingreso en la unidad de cuidados intensivos, indica mayor daño pulmonar; sin embargo, no es factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes porque otras variables influyen en el desenlace. Es necesario realizar estudios multicéntricos para establecer un punto de corte y la utilidad del índice mitocondrial pulmonar.

## DECLARACIONES

### Uso de inteligencia artificial

Para este estudio no se recurrió a la inteligencia artificial.

## REFERENCIAS

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
2. 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 (7): 934-943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
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 (10229): 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
4. Kanoore Edul VS, Caminos Eguillor JF, Ferrara G, et al. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia. *J Crit Care* 2021; 61: 73-75. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.10.002>
5. Oliynyk OV, Rorat M, Barg W. Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021; 103: 452-456. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.12.012>
6. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22 (5): 437-43. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000336>
7. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18 (3): 267-72. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283532b8a>
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
9. Zubieta-Calleja G, Zubieta-DeUrioste N. Pneumolysis and "silent hypoxemia" in COVID-19. *Indian J Clin Biochem*

- 2020; 36 (1): 1-5. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00935-0>
10. Arora S, Tantia P. Physiology of oxygen transport and its determinants in intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2019; 23 (Suppl 3): S172-S177. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23246>
11. Brown SD, Clark C, Gutierrez G. Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1996; 11 (1): 2-8. [https://doi.org/10.1016/s0883-9441\(96\)90014-3](https://doi.org/10.1016/s0883-9441(96)90014-3)
12. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12 (4): 315-21. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15>
13. Zhou X, Ye Y, Tian F, Wu F. Lactate levels in arterial and venous blood may be correlated but not equivalent. *J Crit Care* 2017; 40: 267-268. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.006>
14. Viswan A, Ghosh P, Gupta D, et al. Distinct metabolic endotype mirroring acute respiratory distress syndrome (ARDS) subphenotype and its heterogeneous biology. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 2108. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39017-4>
15. De Backer D, Creteur J, Zhang H, et al. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (4): 1099-1104. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.9701048>
16. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, et al. Release of lactate by the lung in acute lung injury. *Chest* 1997; 111 (5): 1301-5. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1301>
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61 (4): 344-9. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
18. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307 (23): 2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
19. Mallat J, Vallet B. Ratio of venous-to-arterial  $PCO_2$  to arteriovenous oxygen content difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 10172. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89703-5>
20. Nardi G, Sanson G, Tassinari L, et al. Lactate arterial-central venous gradient among COVID-19 patients in ICU: A potential tool in the clinical practice. *Crit Care Res Pract* 2020; 2020: 4743904. <https://doi.org/10.1155/2020/4743904>
21. Rodríguez-Yanez T, Almanza Hurtado A, Martínez Ávila MC, et al. Utilidad clínica de la diferencia arterio-venosa de lactato como factor pronóstico de mortalidad en pacientes críticamente enfermos. *Rev Cienc Biomed* 2022; 11 (1): 6-18. <https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3519>
22. Santos-Martínez LE, Olmos-Temois SG, Ramos-Enríquez Á, et al. Saturación de oxígeno y lactato sérico venoso-arterial del posoperatorio de cirugía cardiaca. *Arch Cardiol Méx* 2022; 92 (4): 469-475. <https://doi.org/10.24875/acm.21000348>
23. Kattan E, Hernández G. The role of peripheral perfusion markers and lactate in septic shock resuscitation. *J Intensive Med* 2021; 2 (1): 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.jointim.2021.11.002>
24. Valeanu L, Bubeneck-Turconi SI, Ginghina C, Balan C. Hemodynamic monitoring in sepsis: A conceptual framework of macro- and microcirculatory alterations. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11 (9): 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091559>