

Mecanismos de aumento de la PCO_2 tisular en el shock

Arnaldo Dubin

*Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de La Plata y Sanatorio Otamendi y Miroli, Buenos Aires, Argentina*

Resumen

Un aumento en la PCO_2 venosa o tisular podría ser provocado por un exceso de producción anaeróbica de CO_2 debido al tamponamiento por bicarbonato de protones derivados de ácidos fijos, o por falta de remoción de CO_2 , secundaria a hipoperfusión tisular. En este artículo, revisaremos los mecanismos fisiológicos que determinan la hipercarbia venosa y tisular, así como los estudios en los que se han comparado los gradientes venoarteriales e intramucosos-arteriales de PCO_2 , durante las tres formas clásicas de hipoxia: isquémica, hipóxica y anémica. De estos estudios se concluye que estos gradientes fallan para reflejar la disoxia tisular cuando el flujo sanguíneo está conservado. Precisamente, el flujo sanguíneo es su principal determinante. Estos datos experimentales han sido avallados por un modelo matemático que reafirma estos conceptos. También se discute el comportamiento de los gradientes de CO_2 en la situación más relevante para la terapia intensiva, la sepsis. En la sepsis clínica y experimental, el gasto cardíaco está frecuentemente normal o elevado. No obstante, la acidosis intramucosa es un hallazgo común. Esta aparente paradoja se ha intentado explicar por la presencia de alteraciones en el metabolismo energético celular, la llamada hipoxia citopática. Sin embargo, actualmente existen fuertes evidencias que vinculan la acidosis intramucosa a las severas alteraciones microcirculatorias que están presentes en la sepsis. Adicionalmente, se discuten modelos experimentales en los que el aumento de la perfusión previene la acidosis intramucosa, pero es incapaz de evitar alteraciones metabólicas como la acidosis por elevación del anión gap y la hiperlactacidemia. En resumen, el ΔPCO_2 no es un marcador de disoxia, sino un sensible indicador de perfusión tisular.

Palabras clave: shock, disoxia, hipercarbia, tonometría.

Introducción

La introducción de la tonometría gastrointestinal por Fiddian-Green¹ resultó en un paso muy importante en el monitoreo de los estados de disoxia tisular. Por primera vez, un parámetro regional demostró su utilidad, no sólo como una herramienta en el laboratorio de investigación básica, sino también como un valioso instrumento para la práctica clínica.

Desde el punto de vista experimental la tonometría ha demostrado evaluar adecuadamente la acidosis intramucosa,² es decir el aumento del gradiente intramucoso-arterial de PCO_2

(ΔPCO_2). Asimismo, el aumento del ΔPCO_2 es superior a otros indicadores sistémicos e intestinales para evidenciar la presencia de hipoperfusión, tanto en voluntarios normales³ como en animales de experimentación.⁴ La acidosis intramucosa también es un predictor sensible de complicaciones postoperatorias, locales⁵ y sistémicas.⁶ Diversos estudios documentan la capacidad de la tonometría para predecir la evolución de pacientes críticos,⁷ sépticos⁸ o en shock.⁹ La tonometría gástrica también podría ser una guía adecuada para el uso de drogas.¹⁰ Finalmente, la resucitación orientada a la corrección de la acidosis intramucosa podría disminuir la mortalidad de los pacientes críticos.¹¹

La tonometría gastrointestinal aún continúa siendo el único enfoque clínicamente disponible para el monitoreo regional de la perfusión tisular. Pese a la notable evidencia científica que documenta su utilidad diagnóstica, pronóstica y como guía terapéutica, su uso clínico se encuentra poco difundido. Las explicaciones para este hecho pueden vincularse al costo de los tonómetros así como a diferentes problemas de esta técnica. Algunas de éstas se relacionan con su variabilidad.¹² La tonometría gaseosa sólo ha sido una mejoría parcial.¹³ Una alternativa atractiva es la medición de la PCO_2 sublingual.¹⁴ Sin embargo, esta técnica no ha sido completamente validada.

Otro factor de incertidumbre es el significado del aumento del ΔPCO_2 . En los últimos años han surgido una serie de evidencias que ayudan a comprender mejor los procesos implicados en su fisiopatología. Nuestro objetivo es revisar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la acidosis intramucosa.

Mecanismos de aumento de la PCO_2 venosa y tisular

El aumento de la PCO_2 intramucosa gastrointestinal ha sido frecuentemente empleado como una herramienta para detectar la presencia de disoxia tisular, una situación en la que la disponibilidad de oxígeno (DO_2) es incapaz de sostener el consumo de oxígeno (VO_2).¹⁵ Veinte años atrás, Grum y col.¹⁶ evaluaron la oxigenación intestinal a través de la medición tonométrica del pH intramucoso (pHi), durante reducciones del transporte de oxígeno provocadas por isquemia, hipoxemia o una combinación de ambas. En esos experimentos, el pHi se mantuvo estable hasta que se produjeron caídas críticas de la DO_2 . Consecuentemente, los cambios del consumo de oxígeno y del pHi estuvieron fuertemente correlacionados (Figura 1). Aunque los autores concluyeron que la acidosis intramucosa era expresión de disoxia tisular, la DO_2 crítica sólo se logró en los experimentos isquémicos.

Por lo tanto, quedó planteada una polémica sobre el origen de la elevación de la PCO_2 intramucosa en estados de shock.

Correspondencia: Calle 42 N° 577, (1900) La Plata, Argentina
Teléfono: 54 221 4220507. E mail: arnaldodubin@speedy.com.ar

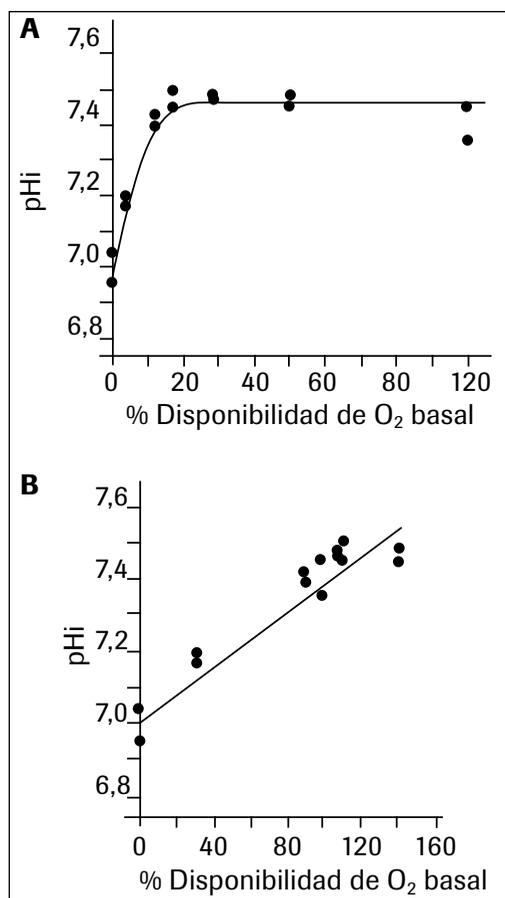


Figura 1. Panel A. El pH intramucoso se reduce con las caídas críticas de la disponibilidad de oxígeno. Panel B. El pH intramucoso y el consumo de oxígeno están linealmente correlacionados (Referencia 16)

La PCO_2 intramucosa podría aumentar como consecuencia de:

1. Aumento en la producción anaeróbica de CO_2 , debido al tamponamiento por bicarbonato de protones generados anaeróbicamente.
2. Falta de remoción de CO_2 secundaria a la hipoperfusión tisular.

En un intento de resolver esta controversia, Schlichtig y Bowles¹⁷ presentaron evidencias favoreciendo el rol de la PCO_2 intramucosa como marcador de disoxia tisular durante la hipoperfusión extrema. En un modelo de taponamiento cardíaco en perros, demostraron que la PCO_2 intramucosa po-

dría aumentar debido a la producción anaeróbica CO_2 , por debajo de la DO_2 crítica. Estas conclusiones se efectuaron usando el nomograma de Dill. Teóricamente, éste puede detectar la producción anaeróbica de CO_2 comparando la saturación de hemoglobina venosa medida ($\%HbO_{2v}$) con la calculada ($\%HbO_{2v}^{DILL}$), para un valor dado de PCO_2 venosa. Como la PCO_2 venosa es considerada representativa de la PCO_2 tisular, los autores utilizaron para el cálculo su equivalente intestinal, la PCO_2 intramucosa. Si $\%HbO_{2v}^{DILL}$ es menor que la $\%HbO_{2v}$ medida, se puede asumir producción anaeróbica de CO_2 . Si los valores son similares, representarían generación aeróbica de CO_2 . Usando este mismo enfoque, nosotros también demostramos el origen anaeróbico del CO_2 intramucoso durante la hemorragia⁴ (Figura 2). No obstante, lo original de la contribución de Schlichtig y Bowles¹⁷ para el análisis de esta cuestión, el empleo de bajo flujo sanguíneo para provocar DO_2 crítica y caída del VO_2 , ha sido señalado como un factor potencialmente generador de confusión, ya que no es posible dissociar la disoxia de la hipoperfusión.¹⁸

Vallet y cols. trataron de resolver este problema, comparando los efectos de magnitudes semejantes de disoxia tisular provocadas por hipoperfusión o hipoxemia, en músculo esquelético aislado.¹⁹ Estos investigadores demostraron que la perfusión es el determinante mayor de la diferencia venoarterial de PCO_2 , ya que este gradiente aumenta durante la hipoxia isquémica y está preservado en la hipoxia hipóxica (Figura 3).

Nevière y cols. formularon una hipótesis similar en cerdos.²⁰ Los autores compararon los efec-

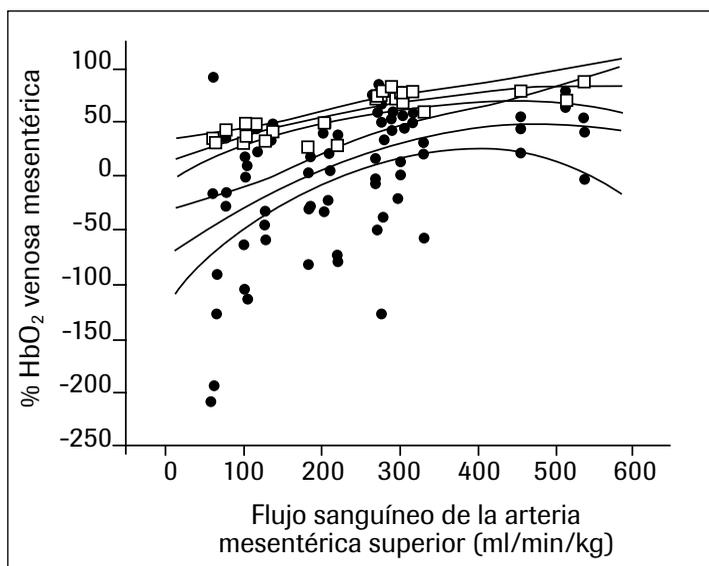


Figura 2. Relación entre flujo sanguíneo intestinal y saturación de hemoglobina venosa medida ($\%HbO_{2v}$) (\square) y calculada ($\%HbO_{2v}^{DILL}$) (\bullet), para un valor dado de PCO_2 venosa. Los valores inferiores de $\%HbO_{2v}^{DILL}$ sostienen el origen anaeróbico del CO_2 (Referencia 4).

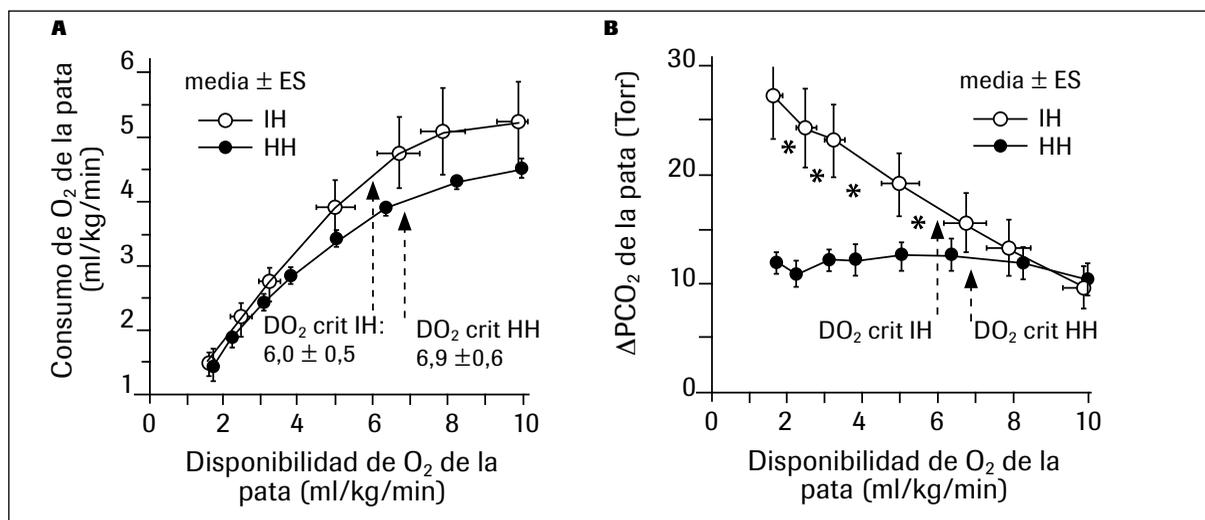


Figura 3. Panel A. Relación entre VO₂ y DO₂ en la pata de perro aislada durante hipoxia isquémica (IH) e hipoxia hipóxica (HH). Panel B. Relación entre DO₂ y diferencia venoarterial de PCO₂ en la pata de perro aislada, durante hipoxia isquémica (IH) e hipoxia hipóxica (HH). Para un grado semejante de disoxia tisular, el gradiente venoarterial de PCO₂ aumentó significativamente en la hipoxia isquémica y permaneció sin cambios en la hipoxia hipóxica (Referencia 19).

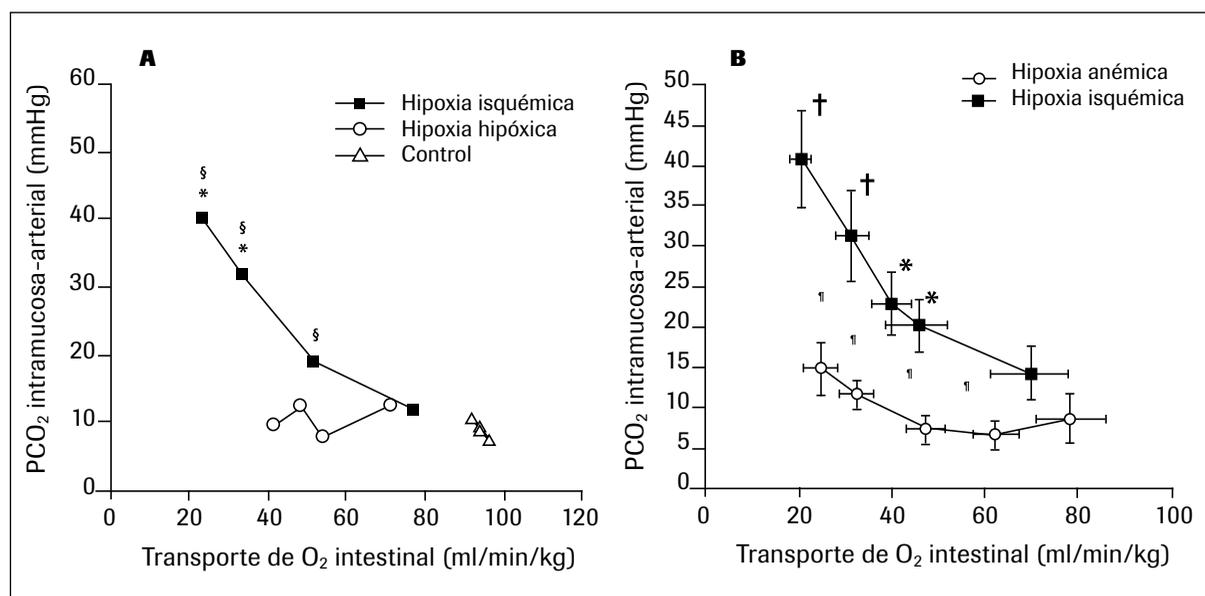


Figura 4. El gradiente intramucoso-arterial de PCO₂ es incapaz de reflejar la disoxia tisular cuando el flujo sanguíneo está preservado. Panel A. Hipoxia hipóxica comparada con hipoxia isquémica (Referencia 21). Panel B. Hipoxia anémica comparada con hipoxia isquémica (Referencia 22).

tos de la reducción del flujo sanguíneo con los de la disminución progresiva de la fracción inspirada de oxígeno. En la hipoxia isquémica, el gradiente intramucoso-arterial ileal Δ PCO₂ aumentó a 60 mmHg. En la hipoxia hipóxica, solamente se elevó a 30 mmHg, en el último escalón de hipoxemia. Sin embargo, en los dos estadios previos de reducción de la FiO₂, el Δ PCO₂ permaneció sin cambios pese a la presencia de dependencia del VO₂ en la

DO₂. El flujo sanguíneo mucoso, evaluado por láser Doppler, estuvo preservado. No obstante, esta técnica es incapaz de detectar alteraciones en la microcirculación. Los autores concluyeron que el aumento de la PCO₂ intramucosa intestinal puede indicar dependencia del VO₂ en la DO₂, en las hipoxias isquémica e hipóxica, en relación con hipoperfusión de la mucosa y generación local de CO₂, respectivamente.²⁰

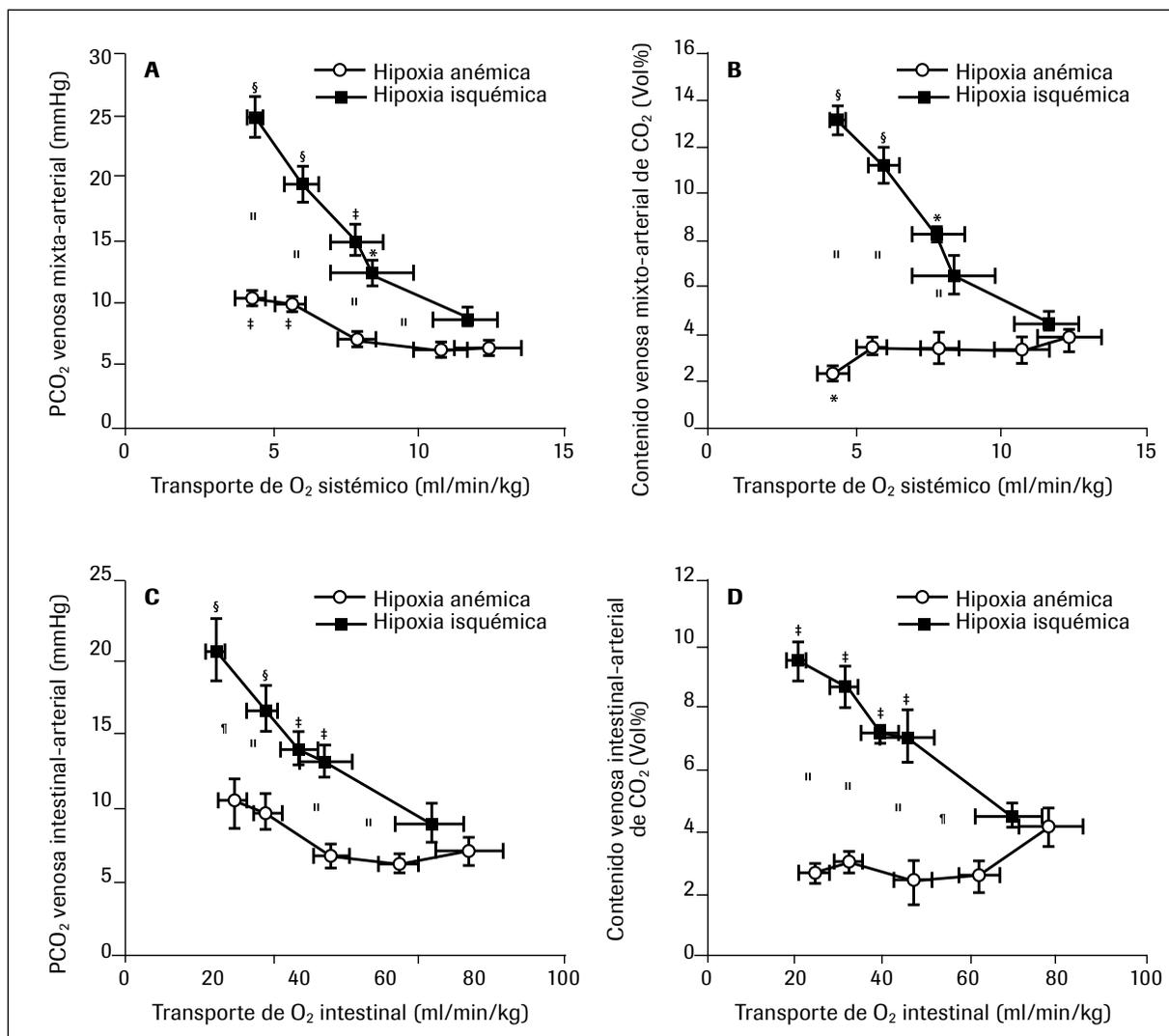


Figura 5. Comportamiento de los gradientes venoarteriales CO₂ durante las hipoxias anémica e isquémica. Todas las diferencias fueron mayores en la hipoxia isquémica que en la hipoxia anémica. Sin embargo, las diferencias de PCO₂ aumentaron unos pocos mmHg y las diferencias venoarteriales de contenidos de CO₂ disminuyeron, en la hipoxia anémica. Panel A. Relación entre diferencia venosa mixta-arterial de PCO₂ y transporte de oxígeno sistémico. Panel B. Relación entre diferencia venosa mixta-arterial de contenidos de CO₂ y transporte de oxígeno sistémico. Panel C. Relación entre diferencia venosa mesentérica-arterial de PCO₂ y transporte de oxígeno intestinal. Panel D. Relación entre diferencia venosa mesentérica-arterial de PCO₂ y transporte de oxígeno intestinal (Referencia 22).

Nosotros evaluamos la misma hipótesis en otro modelo experimental de hipoxia hipóxica.²¹ En el mismo, el Δ PCO₂ fue incapaz de reflejar la disoxia tisular (Figura 4). Para confirmar adicionalmente que el flujo sanguíneo es el principal determinante del Δ PCO₂, estudiamos su comportamiento en otro modelo de disoxia tisular con flujo sanguíneo conservado, la hipoxia anémica²² (Figura 4). En estos experimentos, examinamos los efectos del sangrado progresivo con el intercambio isovolémico de sangre con dextrán. Nuestra intención fue evaluar no sólo la relación del Δ PCO₂ y los gradientes venoarteriales de PCO₂ sistémicos e intestinales con el flujo

sanguíneo, sino también con sus otros determinantes, la producción de CO₂ y la curva de disociación de la CO₂Hb. Nuevamente, las diferencias de PCO₂ fallaron para reflejar la dependencia del VO₂ en la DO₂, aunque estos gradientes aumentaron unos pocos mmHg (Figuras 4 y 5). Por el contrario, las diferencias venoarteriales de contenidos de CO₂ disminuyeron. Esto puede ser explicado por cambios en la curva de disociación de CO₂Hb (Figura 6). El otro determinante de las diferencias de PCO₂, la producción de CO₂, no tuvo cambios tanto a nivel sistémico como intestinal, aunque el cociente respiratorio aumentó debido a la caída del VO₂ (Figura 7).

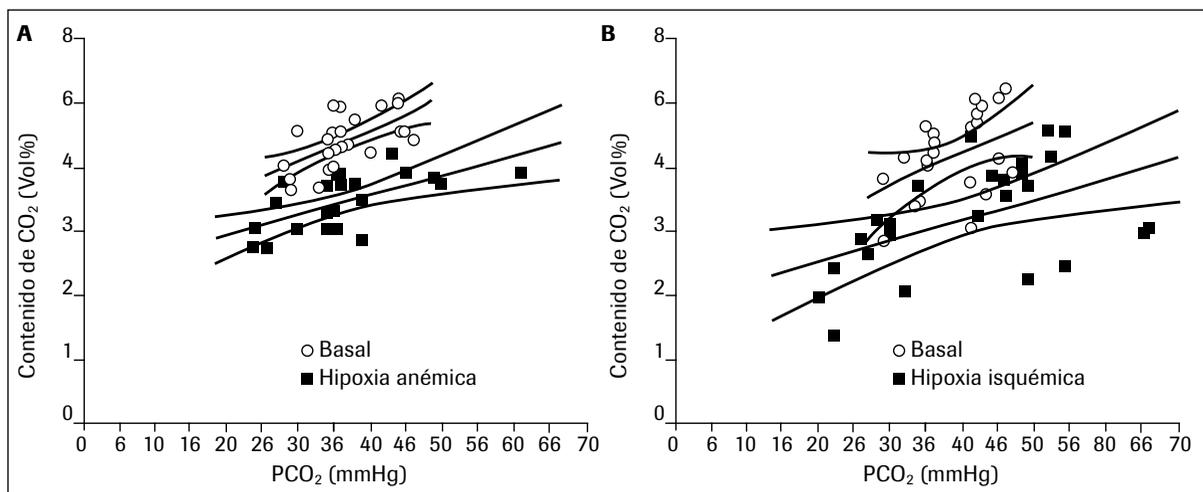


Figura 6. Desplazamiento de la curva de disociación de la CO₂Hb. Panel A. Desplazamiento de curva de disociación de la CO₂Hb en la hipoxia anémica. Panel B. Desplazamiento de curva de disociación de la CO₂Hb en la hipoxia isquémica (Referencia 22).

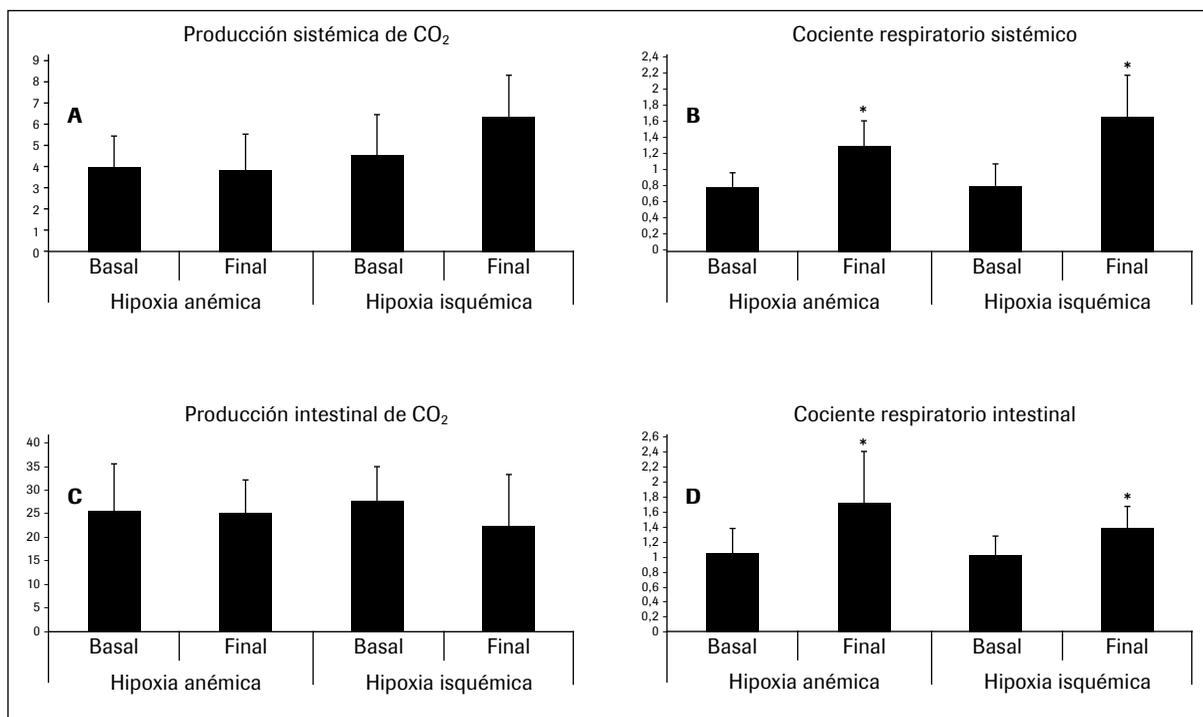


Figura 7. Las producciones de CO₂ se mantuvieron sin cambios y los cocientes respiratorios aumentaron durante las hipoxias anémica e isquémica. Panel A. Producción sistémica de CO₂. Panel B. Cociente respiratorio sistémico. Panel C. Producción intestinal de CO₂. Panel D. Cociente respiratorio intestinal (Referencia 22).

En resumen, nuestros resultados experimentales nos permiten concluir que las diferencias tisulares-arteriales y venoarteriales de CO₂ son incapaces de evidenciar la disoxia tisular cuando el flujo sanguíneo está conservado, ya que éste es su principal determinante. Finalmente, Gutiérrez desarrolló un modelo matemático de intercambio tisular de CO₂ durante la hipoxia.²³ Sus resultados sostienen el concepto que los cambios de las PCO₂ tisulares

y venosas durante la disoxia no reflejan compromiso en la suplencia energética celular, sino que son consecuencia primaria de alteraciones en la perfusión vascular.

Acidosis intramucosa en la sepsis

A pesar de estas aseveraciones, la acidosis intramucosa gastrointestinal es un hallazgo muy fre-

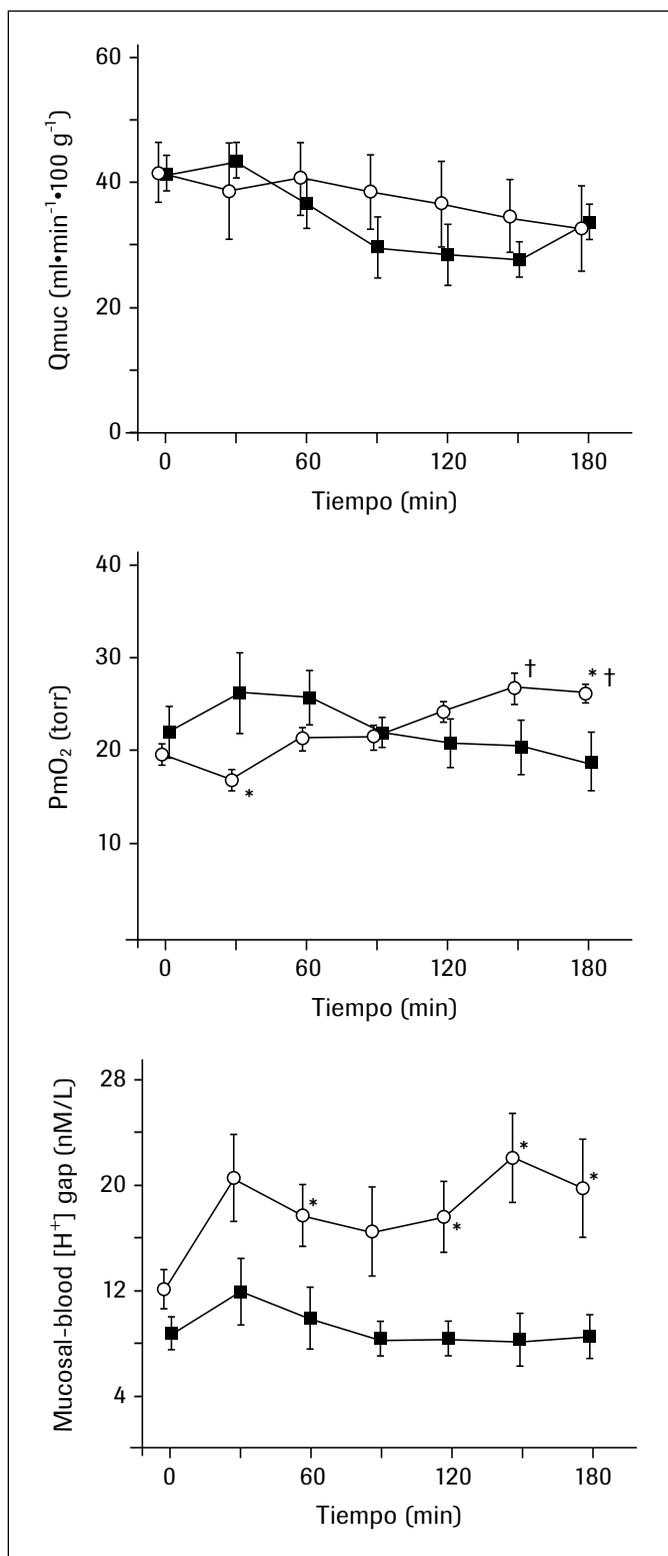


Figura 8. La endotoxemia provoca acidosis ileal intramucosa, en ausencia de hipoxia de la mucosa, en un modelo porcino normodinámico de shock séptico. Ante la ausencia de cambios en el flujo sanguíneo y en la PO₂ mucosas, la acidosis intramucosa fue atribuida a cambios en el metabolismo energético celular (Referencia 24).

cuenta en la sepsis clínica y experimental, situaciones en las que el flujo sanguíneo es normal o incluso elevado. VanderMeer y cols. describieron que la endotoxemia provoca acidosis ileal intramucosa, en ausencia de hipoxia de la mucosa, en un modelo porcino normodinámico de shock séptico.²⁴ Ante la ausencia de cambios en el flujo sanguíneo y en la PO₂ mucosas, la acidosis intramucosa fue atribuida a cambios en el metabolismo energético celular (Figura 8), lo que posteriormente fue concebido como hipoxia citopática.²⁵ No obstante, el método usado en este estudio para la evaluación del flujo (laser-Doppler) es incapaz de detectar alteraciones microcirculatorias.

Vallet y cols. estudiaron perros endotoxémicos que desarrollaron bajo flujo sanguíneo y fueron posteriormente resucitados con dextán.²⁶ Consecuentemente, el flujo sanguíneo y el transporte de oxígeno intestinal se normalizaron. Sin embargo, el VO₂ intestinal y la PO₂ y el pH de la mucosa persistieron bajos. Estos hallazgos fueron adscriptos a la redistribución de flujo desde la mucosa a la serosa.²⁶ No obstante, Revelly y col. demostraron que la redistribución del flujo sanguíneo dentro de la pared intestinal inducida por la endotoxina se realizaba en sentido inverso: desde la serosa a la mucosa.²⁷ Siegemund y cols. demostraron que la endotoxina provoca disminución de la PO₂ microvascular mucosa y serosa y aumento del ΔPCO₂.²⁸ La expansión del volumen intravascular normalizó la PO₂ microvascular mucosa, pero la PO₂ serosa y el ΔPCO₂ persistieron alterados. Por el contrario, todos los parámetros mejoraron con la inhibición de la óxido nítrico sintetasa inducible.

Pese a estas observaciones, Tugtekin y cols. demostraron una asociación entre la aparición de acidosis intramucosa y alteraciones de la microcirculación en las vellosidades intestinales.²⁹ Alrededor del 50% de las microvellosidades estaban sin perfusión o heterogéneamente profundidas, aun cuando el flujo portal era normal. Creuter y cols. describieron que la reducción del ΔPCO₂ sublingual durante la resucitación del shock séptico se acompañaba de mejoría de la microcirculación sublingual.³⁰

Nosotros evaluamos la hipótesis de que el aumento supranormal del flujo sanguíneo podría prevenir la elevación del ΔPCO₂.³¹ Con este objetivo, estudiamos ovejas endotoxémicas que fueron asignadas a recibir solución fisiológica para mantener el flujo sanguíneo intestinal a niveles basales o para elevarlo a más de 50% por encima de los valores basales. El incremento del flujo sanguíneo previno el desarrollo de acidosis intramucosa pero no de otros subrogantes de disoxia tisular como la acidosis metabólica por elevación del anión gap. De forma semejante, evaluamos los efectos del levosimendan, una droga vasodilatadora e inotrópica. El levosimendan evitó el aumento del ΔPCO₂, pero exacerbó severamente la

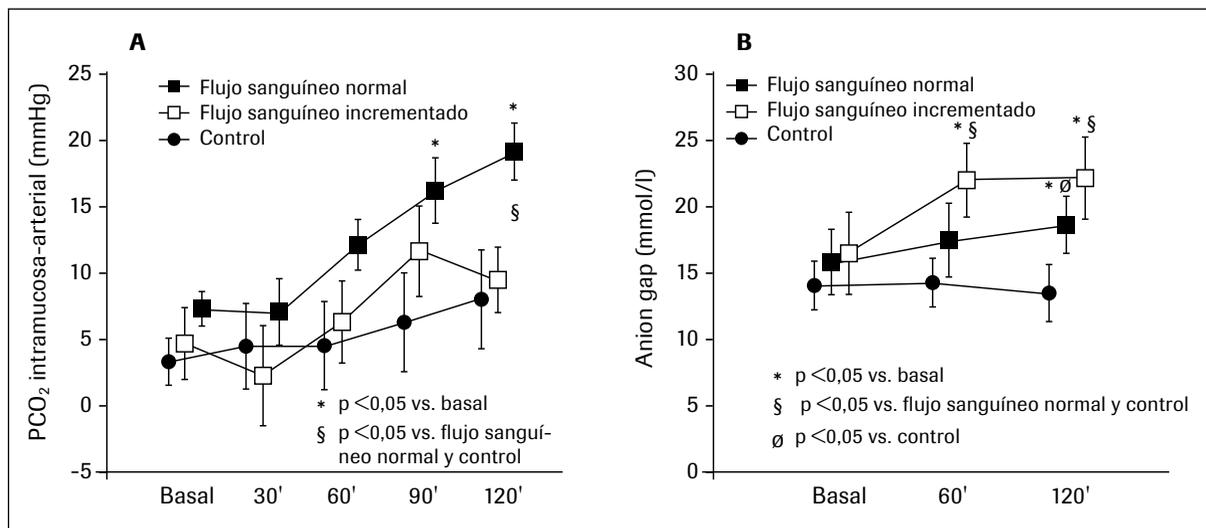


Figura 9. Efectos de la elevación del flujo sanguíneo en un modelo normodinámico de endotoxemia. Panel A. El incremento del flujo sanguíneo previno el desarrollo de acidosis intramucosa. Panel B. La acidosis metabólica por elevación del anión gap no fue corregida (Referencia 31).

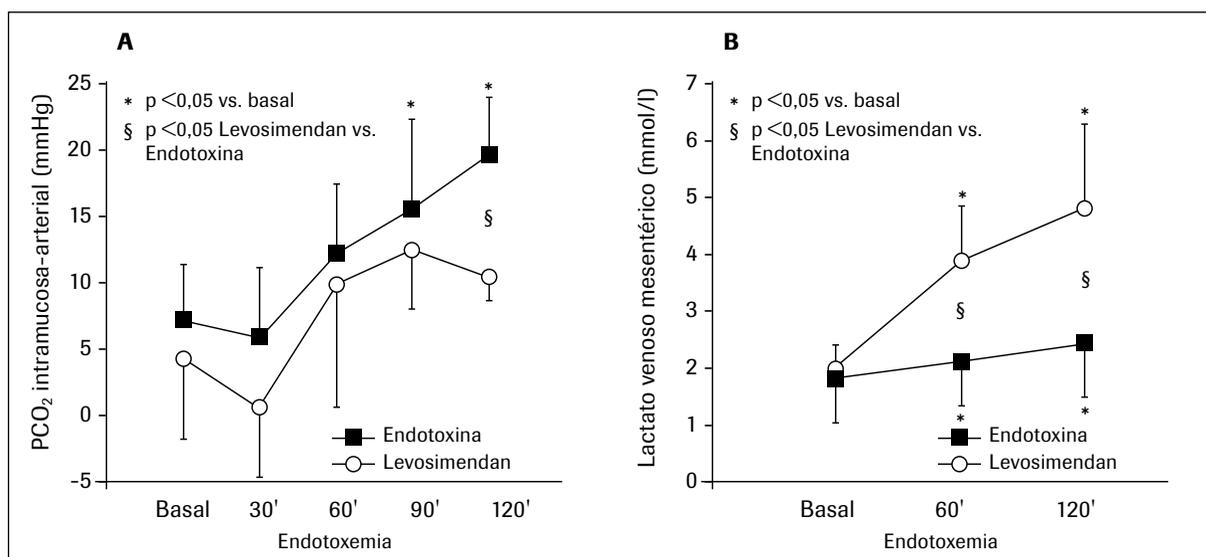


Figura 10. Efectos de la elevación del flujo sanguíneo por levosimendan en un modelo normodinámico de endotoxemia. Panel A. El incremento del flujo sanguíneo por Levosimendan previno el desarrollo de acidosis intramucosa. Panel B. La hiperlactacidemia fue exacerbada por Levosimendan (Referencia 32).

acidosis láctica. En ambos estudios, el aumento de la perfusión evitó la acidosis intramucosa pero no tuvo efecto sobre los marcadores metabólicos.³² Estos hallazgos apuntan a la relación de cada trastorno con un diferente mecanismo de producción: el aumento del Δ PCO₂ con cambios en la perfusión microvascular y la acidosis por aumento del anión gap con trastornos metabólicos a nivel celular.

En conclusión, los gradientes venoarteriales y tisulares-arteriales de PCO₂ son el resultado de interacciones entre la producción de CO₂, la curva de disociación de la CO₂Hb y el flujo sanguíneo

a los tejidos. Durante estados de disoxia tisular, en los que el VO₂ se vuelve dependiente de la DO₂, se producen cambios opuestos en los determinantes de la producción de CO₂: la producción aeróbica disminuye como consecuencia de la reducción del metabolismo oxidativo y la producción anaeróbica comienza debido al tamponamiento por bicarbonato de protones derivados de ácidos fijos. Sin embargo, la producción total de CO₂ no aumenta: se mantiene estable y eventualmente decrece. Como el VO₂ está disminuyendo durante la fase de dependencia del VO₂ en el DO₂, el cociente respiratorio aumenta.

Este aumento relativo de la VCO_2 en relación con el VO_2 , solamente puede resultar en hipercarbia venosa y tisular en estados de hipoperfusión, en los que la remoción de CO_2 está disminuida. El hecho de que el ΔPCO_2 no sea un marcador de disoxia sino de perfusión tisular no menoscaba su utilidad

como herramienta de monitoreo clínico y experimental. Por el contrario, permite conocer mejor la utilidad de un instrumento exquisito para la evaluación de la perfusión regional, incluso en situaciones que, como la sepsis, pueden tener alto volumen minuto cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiddian-Green RG: Studies in splanchnic ischemia and multiple organ failure. In: Splanchnic ischemia and multiple organ failure. Edited by Martson A, Bulkley G, Fiddian-Green RG; et al. St Louis, London: CV Mosby, 1989:349-363
2. Antonsson JB, Boyle CC, Kruithoff KL, et al: Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990; 259:G519-523
3. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, et al: Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997; 23:276-281
4. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al: Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med* 2001; 27:1931-1936
5. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG: Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery. A comparison with risk factors and inferior mesenteric artery stump pressures. *Arch Surg* 1987; 122:881-886
6. Mythen MG, Webb AR: Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med* 1994; 20:99-104
7. Doglio GR, Pusajo JF, Egorola MA, et al: Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 1991; 19:1037-1040
8. Friedman G, Berlot G, Kahn RJ, et al: Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:1184-1193
9. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al: Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993; 270:1203-1210
10. Gutierrez G, Clark C, Brown SD, et al: Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:324-329
11. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992; 339:195-199
12. Oud L, Kruse JA: Poor in vivo reproducibility of gastric intramucosal pH determined by saline-filled balloon tonometry. *J Crit Care* 1996; 11:144-150
13. Taylor DE, Gutierrez G, Clark C, et al: Measurement of gastric mucosal carbon dioxide tension by saline and air tonometry. *J Crit Care* 1997; 12:208-213
14. Maciel AT, Creteur J, Vincent JL: Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med* 2004; 30:2157-2165
15. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, et al: Defining hypoxia: a systems view of VO_2 , glycolysis, energetics, and intracellular PO_2 . *J Appl Physiol* 1990; 68:833-842
16. Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, et al: Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 1984; 56:1065-1069
17. Schlichtig R, Bowles SA: Distinguishing between aerobic and anaerobic appearance of dissolved CO_2 in intestine during low flow. *J Appl Physiol* 1994; 76:2443-2451
18. Vallet B, Tavernier V, Lund N: Assessment of tissue oxygenation in the critically ill. In Yearbook of intensive care and emergency medicine. Edited by Vincent JL. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2000:715-725
19. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S: Venoarterial CO_2 difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 89:1317-1321
20. Nevriere R, Chagnon JL, Teboul JL, et al: Small intestine intramucosal PCO_2 and microvascular blood flow during hypoxic and ischemic hypoxia. *Crit Care Med* 2002; 30:379-384
21. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al: Intramucosal-arterial PCO_2 gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6:514-520
22. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al: Intramucosal-arterial PCO_2 gradient does not reflect intestinal dysoxia in anemic hypoxia. *J Trauma* 2004; 57:1211-1217
23. Gutierrez G: A mathematical model of tissue-

blood carbon dioxide exchange during hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:525-533

24. VanderMeer TJ, Wang H, Fink MP: Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23:1217-1226

25. Fink MP: Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6:491-499

26. Vallet B, Lund N, Curtis SE, et al: Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994; 76:793-800

27. Revelly JP, Ayuse T, Brienza N, et al: Endotoxic shock alters distribution of blood flow within the intestinal wall. *Crit Care Med* 1996; 24:1345-1351

28. Siegemund M, van Bommel J, Schwarte LA, et al: Inducible nitric oxide synthase inhibition improves intestinal microcirculatory oxygenation and CO₂ balance during endotoxemia in pigs. *Intensive Care Med* 2005; 31:985-992

29. Tugtekin IF, Radermacher P, Theisen M, Matejovic M, Stehr A, Ploner F, Matura K, Ince C, Georgieff M, Trager K: Increased ileal-mucosal-arterial PCO₂ gap is associated with impaired villus microcirculation in endotoxic pigs. *Intensive Care Med* 2001; 27:757-766

30. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, et al: Determinant of sublingual PCO₂ in patients with septic shock [abstract]. *Crit Care Med* 2003; 31:A116

31. Dubin A, Murias G, Maskin B, et al: Increased blood flow prevents intramucosal acidosis in sheep endotoxemia: a controlled study. *Crit Care* 2005; 9: R66-73

32. Dubin A, Maskin B, Murias G, et al: Effects of levosimendan in normodynamic endotoxemia: A controlled experimental study. *Resuscitation* 2006, in press

