

¿Debe incrementarse a valores supranormales el transporte de oxígeno en pacientes críticos?

Dr Aquiles J. Roncoroni

Instituto de Investigaciones Médicas "Alfredo Lanari" - Facultad de Medicina. UBA

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se consideraba apropiado el transporte global de O_2 en pacientes críticos si en parámetros clínicos de déficit global de perfusión. A partir de 1980, luego de la confirmación por Danek¹ de un estudio previo de Powers² en pacientes con distrés respiratorio agudo (DRA) describiendo una relación positiva y lineal anormal entre transporte y consumo de O_2 desde niveles de transporte similares a los habituales en sujetos sanos, numerosos estudios aconsejan ejecutar medidas terapéuticas que provoquen mayor transporte. Los resultados clínicos fueron variables y los fracasos se atribuyen hoy al empleo tardío de esta conducta. Este editorial pretende discutir algunos conceptos esenciales y datos publicados para contribuir a esclarecer el debate suscitado.

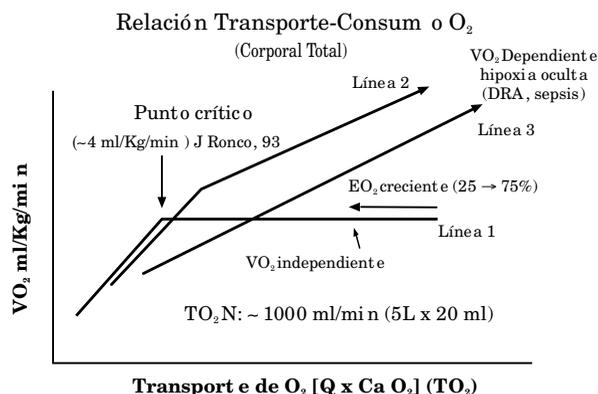
Es fundamental el rol del O_2 como aceptador de electrones con simultánea liberación de energía, almacenada como ATP luego de su síntesis mitocondrial. El primer dato de la adaptación celular a la hipoxia surgió del estudio de la fermentación de la levadura. El efecto Pasteur asociado a la inhibición del metabolismo oxidativo es la generación de energía por glucólisis anaeróbica controlada por la fosfofructokinasa. Varios procesos autoajustables tienden a satisfacer modificaciones en el consumo de O_2 (VO_2) en el ejercicio o la enfermedad: cambios en la ventilación, volumen minuto cardíaco, distribución de flujo sanguíneo, extracción periférica de O_2 , unión de la hemoglobina con el O_2 . En 1967 Jay Mclean³ demostró que estos ajustes fisiológicos podían ser insuficientes al observar disminución del VO_2 en el shock séptico.

La oferta o transporte global de O_2 (TO_2) a los tejidos puede cuantificarse: volumen minuto cardíaco (Qt) x contenido arterial de O_2 (CaO_2), mientras $VO_2 = Qt$ x diferencia arterio-venosa de O_2 ($CaO_2 - CvO_2$). En perros normales anestesiados la disminución paulatina de TO_2 provocada por hipoxia o anemia aguda aumenta la extracción de O_2 (EO_2): $CaO_2 - CvO_2 / CaO_2$ desde un valor normal de 0.25-0.30 hasta 0.60-0.70 lo que permite mantener el VO_2 a pesar de menor TO_2 . Alcanzado un nivel denominado

"crítico" descrito⁴ como de 8 ml/kg/min el VO_2 disminuye con una pendiente VO_2 / TO_2 de alrededor de 0.5. Este comportamiento es resultado de la desaceleración del crecimiento de EO_2 respecto a la caída de TO_2 . Se lo denominó "dependencia fisiológica del aporte" VO_2 / TO_2 . El EO_2 global es el resultado de la mezcla de EO_2 elevados como el cardíaco y mínimos como el renal. En ejercicios extenuante de atletas entrenados⁷ EO_2 llega a 0.8, adaptación sólo posible por redistribución de flujo capilar a los músculos activos. En términos generales puede estimarse que un VO_2 constante frente a TO_2 creciente requiere un EO_2 decreciente e implica que la demanda global coincide con el VO_2 medido. La falta de aumento de EO_2 cuando TO_2 decrece implica dependencia VO_2 / TO_2 .

En el trastorno respiratorio agudo Power² observó una relación lineal entre VO_2 y TO_2 y luego Danek¹ que el VO_2 aumentaba junto con el TO_2 sin punto crítico evidenciable, implicando una demanda continuamente insatisfecha (EO_2 incapaz de crecer normalmente) hasta un TO_2 de 50 ml/kg/min es decir alrededor de 5 veces el TO_2 crítico de pacientes anestesiados en circulación extra-corpórea⁵. Poco después Mohsenifar⁹ describió en similares pacientes sólo un punto crítico corrido a derecha a 21 ml/Kg/min si no correlación con la PvO_2 para la que se hallaron valores promedio de 32 ± 4 mmHg. En la insuficiencia cardíaca o el fallo hepático fulminante¹⁰ el punto crítico podía estar presente a niveles normales o supranormales de TO_2 lo que se atribuyó a incapacidad para aumentar la extracción de O_2 . En 1987 Nelson⁴ propuso que no era la lesión pulmonar aislada sino la sepsis acompañante la causa del incremento del 50% ($8 \rightarrow 12$ ml/Kg/min) en el nivel de TO_2 del punto crítico que observó en perros con bacteriemia y endotoxemia. En este punto la EO_2 fue de 0.51 en lugar de la de 0.70 observada en perros sin sepsis. Denominó a este fenómeno: "dependencia patológica del aporte", este estudio justificó numerosos trabajos posteriores sugiriendo¹¹ la estrategia de elevar a valores supranormales el TO_2 para evitar la denominada "hipoxia oculta" (Fig. 1). Esta propuesta fue notable-

Figura 1.



Relaciones entre Transporte de O₂ (TO₂) y Consumo de O₂ (VO₂) corporales totales en condiciones normales (línea 1) donde se observa VO₂ independiente de TO₂, y luego dependiente para TO₂, por debajo del punto crítico de la TO₂. La línea 2 muestra relación anormal con dependencia VO₂/TO₂ desde un punto crítico mayor que el normal y la línea 3, dependencia patológica toda a lo largo de la zona explorada.

Sabemos hoy que la dependencia patológica es un artefacto provocado por el uso de variables compartidas en los métodos de medida usados, superado actualmente por la medida independiente de VO₂ por calorimetría indirecta.

mente potenciada por la hipótesis que esta hipoxia, inicialmente oculta, causaba, de no ser corregida precozmente, el daño celular difuso al que se atribuyó el desarrollo posterior del fallo multiparengimatoso, responsable habitual de las fatalidades en el distres respiratorio y la sepsis¹².

HIPOXIA TISURAL

La hipoxia tisural puede definirse como la utilización anormal del O₂ provocando metabolismo anaeróbico con niveles bajos de ATP o citocromo aa3 oxidada y elevados de NADH. La resonancia nuclear magnética espectroscópica permite medir estas variables, por ahora sólo en el laboratorio. En el shock diverso s reflejos neuro-humorales provocan vasoconstricción selectiva destinada a preservar la perfusión de órganos como corazón y cerebro. La célula tiende a preservar la carga de energía para hidrólisis de ATP, esencialmente equivalente a la relación ATP/ADP. La adaptación inicial es disminuir el consumo energético: se inhibe la gluconeogénesis, la síntesis y degradación proteica, disminuye el uso de ATP por la bomba de Na⁺-K⁺. El proceso simula la hibernación intentando pre-

servar procesos indispensables. Si no embargo factores de transcripción y enzimas necesarias para la glucólisis anaeróbica son suprarreguladas. En 1988 Goldberger¹³ reportó que la hipoxia induce en el hepatocito la expresión del gene de la eritropoyetina (EPO) postulando un sensor celular coordinador aún no hallado. Se descubrió luego¹⁴ un factor de transcripción inducible por la hipoxia capaz de aumentar la expresión del gene de EPO. La disfunción orgánica múltiple (DOM) atribuida a una maldefinida interacción entre citoquinas pro y anti-inflamatorias podría ser provocada por la pérdida por las células epiteliales de su capacidad normal de regular la permeabilidad paracelular manteniendo compartimentos de diferente composición¹⁵.

No hay aún un "gold standard" para el diagnóstico clínico. Consecuencias tales como la disfunción orgánica o la hiperlactacidemia son marcadores groseros. Si no embargo ambas existen al lado de VO₂ y TO₂ globales normales o supranormales. Idealmente se deberá medir el aporte celular de O₂ y mejor aún su efectiva utilización. Desde hace muchos años se busca como hacerlo. De acuerdo al modelo de Tenney¹⁶ basado en la modificación de Kety del modelo capilar de Krogh se sugirió que la PO₂ venosa mixta (PvmO₂) estima adecuadamente la PO₂ tisural media (PtmO₂) justificando la utilización habitual de la primera para estimar la oxigenación tisural adecuada en pacientes críticos. Sin embargo Cain⁶ mostró en perros que la PvmO₂ era, en el punto crítico, mucho mayor en la hipoxia anémica (45 mmHg) que en la hipoxia hipóxica (18 mmHg). Este resultado podría atribuirse al desarrollo de shunts arterio-venosos. Estudios posteriores¹⁷ demostraron que en conejos normales la PtO₂ muscular (microelectrodos) era similar a la PvO₂ pero en hipoxia severa para una PvO₂ de 15 mmHg la PtO₂ muscular era de 5 mmHg no atribuible a shuntado o la distribución inalterada de flujo microvascular. Estos resultados sugieren el desarrollo de un gradiente de difusión entre los eritrocitos y las células, este puede atribuirse a incremento en la distancia de difusión (edema pericapilar) o a daño mitocondrial. La hipoxia celular con creación de intermediarios reactivos del O₂, caída del potencial Redox: menor relación NADH/NAD y GSH/GSSG (glutatión reducido/oxidado) puede aumentar la permeabilidad mitocondrial, disminuir su gradiente de cargas negativas transmembrana con edema mitocondrial. Puede llegarse así al cese de la producción de ATP, salida de Ca²⁺, hipergeneración de anión superóxido y liberación de sde las mitocondrias de proteína apoptogénica con muerte celular¹⁸.

Por debajo del punto crítico el metabolismo es parcialmente anaeróbico con aumento exponencial de ácido láctico¹⁹. Varios estudios consideran posible predecir "dependencia patológica" ante

la presencia de marcadores de hipoxia tisular como la elevación del lactato plasmático. Es importante señalar aquí que la hiperlactacidemia en la sepsis puede ser causada por mayor producción de lactato por hipermetabolismo glucídico o por mayor nivel de catecolaminas secundari o al estrés . Por otro lado la disfunción hepática provoca menor captación de ácido láctico y la endotoxemia disminuye la actividad de la piruvato dehidrogenasa. Es posible entonces que la hiperlactacidemia, no siempre acompañada de acidosis, no sea invariablemente un marcador fiable de hipoxia celular. Recientemente Ronco²⁰ no halló diferencias en la respuesta del VO_2 al incremento del TO_2 provocado por suministro de dobutamina en pacientes sépticos con o sin hiperlactacidemia.

RELACIÓN VO_2/TO_2

El incremento espontáneo del VO_2 secundario a fiebre o ejercicio puede superficialmente interpretarse como dependencia patológica del aporte. Con el objetivo terapéutico de incrementar el transporte de O_2 se han utilizado cristaloides, coloides o sangre, inotrópicos, prostaciclina, etc. Rápidamente se señaló que el efecto metabólico directo de inotrópicos podría incrementar el VO_2 independientemente del mayor transporte. Muchos estudios son inválidos pues la regresión transporte/consumo de O_2 se obtuvo agrupando puntos de distintos pacientes en diferente estado metabólico. Conviene señalar además que medidas globales normales no descartan la presencia de hipoxias segmentaria causada por menor flujo sanguíneo regional. Todas las medidas globales (Q_t , VO_2 , TO_2 , EO_2 , PvmO_2) representan el promedio de una mezcla de valores individuales de distintos órganos con una amplia variabilidad. En normales en circunstancias fisiológicas como por ejemplo el ejercicio se producen cambios en la distribución del flujo sanguíneo o tendencias a satisfacer el incremento de VO_2 muscular indispensable para la continuada actividad. En la patología estos mecanismos pueden ser insuficientes o de irregular comportamiento. Es evidente que la PvmO_2 es el promedio "pesado" del aflujo venoso de zonas con variado metabolismo y EO_2 ; la perfusión preferencial de zonas de bajo EO_2 (riñón) conduciría a una PvmO_2 elevada, aún en presencia de hipoxia en otras zonas. Por ejemplo Cain⁶ halló en perros que la PvmO_2 del punto crítico era 45 mmHg en la hipoxia anémica.

Varios estudios^{1,2,9,11,21,22} realizados en pacientes críticos demostrando dependencia de VO_2/TO_2 utilizan una variable compartida, el Q_t en la determinación de VO_2 y TO_2 . En 1981 Archie²³ señaló que un grupo de números obtenidos al azar y graficados en ejes ortogonales no mostraban, como es lógico, tendencia alguna. Por el contrario, realizando con ellos algunas de las operaciones matemáticas

usualmente usadas en la obtención de datos fisiológicos, mostraban una buena y significativa correlación a pesar de no representar ningún fenómeno biológico. Atribuyó este comportamiento al "acoplamiento matemático" causado por la participación de una de las variables en ambos valores considerados. Describió distintos tipos de acoplamiento, entre ellos el correspondiente a la relación transporte-consumo de O_2 donde el volumen minuto circulatorio participa en ambos datos como antes se detalló. Concluyó que la regresión de consumo en transporte de O_2 carece de significado biológico dado que el cálculo de ambos utiliza un grupo común de variables sujetas a errores experimentales y aconsejó obtener medidas independientes para cada variable.

Considerando la relación shunt- VO_2 donde el primero se mide por la ecuación del shunt y el VO_2 por $Q_t \times (a-v)\text{O}_2$, el CaO_2 forma parte de ambas medidas. Si CaO_2 fuera erróneamente elevada el "shunt" sería erróneamente bajo y el VO_2 erróneamente alto; una segunda serie de medidas con CaO_2 erróneamente bajo produciría un efecto inverso. Relacionando ambas mediciones los errores en CaO_2 provocarían una falsa correlación negativa entre "shunt" y VO_2 . Posteriormente se propuso un método matemático destinado a remover el desvío sistemático de los coeficientes de correlación y regresión para variables calculadas, resultado de las combinaciones lineales de dos variables medidas. Se propuso que el efecto acoplamiento disminuye aumentando el rango de la variable independiente; asimismo si se puede estimar la variación de los errores de medición, podría aplicarse un procedimiento matemático de cierta complejidad que ajustaría satisfactoriamente el efecto del error de medida sobre el coeficiente de correlación²⁴. La correlación presentada puede sin embargo ser falsa si se emplean datos agrupados de distintos pacientes. Obviamente la mejor solución es medir cada variable independientemente, hecho que se hizo posible seriadamente para el VO_2 con la aparición del método de calorimetría indirecta cuyo uso fue validado en pacientes críticos²³.

Varios estudios^{20,26,27} con medida independiente de VO_2 no hallaron dependencia VO_2/TO_2 en pacientes con DRA. En uno de ellos²⁷ se obtuvo con transfusión de sangre un aumento promedio de 24 % en DO_2 sin cambios en VO_2 aún en pacientes con sepsis acompañante e hiperlactacidemia, más aún se observó dependencia en los mismos pacientes cuando VO_2 se calculó por $Q_t \times (a-v)\text{O}_2$. Posteriormente Ronco²⁰ comparó pacientes sépticos con y sin hiperlactacidemia sin hallar dependencia VO_2/TO_2 luego de aumentar DO_2 con dobutamina, en ambos casos EO_2 disminuyó sugiriendo apropiada vinculación entre oferta y demanda de O_2 .

El nivel crítico de VO_2 no se ha medido en suje-

tos sanos. En pacientes anestesiados para cirugía coronaria se determinó con datos agrupados un TO_2 crítico de 330 ml/min/m^2 o sea 8.2 ml/Kg/min con VO_2 plateau de 109 ml/min/m^2 . En pacientes críticos ventilados²⁸ en los que se había decidido interrumpir la asistencia se observó en sépticos un TO_2 crítico de $3.8 \pm 1.5 \text{ ml/Kg/min}$ que no fue diferente del observado en pacientes sin sepsis de $4.5 \pm 1.3 \text{ ml/Kg/min}$. Estos valores promedio de pacientes individuales, son muy inferiores a los previamente aceptados, el hecho de que la sepsis no provoque incremento del TO_2 crítico sugiere que la dependencia VO_2/TO_2 no es factor importante en aquellos cuyo TO_2 es superior al crítico.

RESULTADOS TERAPÉUTICOS DE LA PROVOCACIÓN DE VALORES SUPRANORMALES DE TO_2

Conviene señalar que los datos y comentario subsiguientes dejan a un lado la relación VO_2/TO_2 para ocuparse empíricamente de los beneficios terapéuticos de provocar valores supranormales de TO_2 . Si se usan técnicas metodológicas al empleo de variables compartidas entre TO_2 y VO_2 , cuando ambas determinaciones no se usan para establecer una regresión de VO_2/TO_2 sino sólo para caracterizar los pacientes con propósito de comparar tratamientos convencionales con el aumento de la oferta de O_2 .

En 1985 se observaron luego de cirugía general valores más elevados de volumen minuto circulatorio y VO_2 en pacientes sobrevivientes que en los fallecidos²⁸. Con esa base, Shoemaker²⁹ utilizó como propósito terapéutico el de provocar, en pacientes quirúrgicos de alto riesgo, valores supranormales similares a los hallados en los sobrevivientes. Se utilizaron fluidos, inotrópicos, vasodilatadores o vasopresores obteniendo un acaída de la mortalidad de 29% (control) a 16% (tratamiento) e s decaídas de 45%. La observación de caída perioperatoria en el VO_2 con desarrollo de deuda de O_2 ($\text{VO}_2 \text{ pre} - \text{VO}_2 \text{ postoperatorio}$) condujo a proponer un propósito preventivo de incremento a valores supranormales de índice cardíaco: mayor de 4.5 l/min y TO_2 : mayor de 0.6 l/min/m^2 . Los pacientes así tratados desarrollaron menor deuda de O_2 y su mortalidad de 4% fue menor que la de 32% del grupo control³⁰.

Varios estudios controlados y randomizados de pacientes heterogéneos internados en terapia intensiva mostraron resultados variables para los sometidos al propósito terapéutico de obtener valores supranormales. Un grupo³¹ admitido en shock séptico y tratado con coloides y dobutamina para alcanzar un Qt de 6 l/min/m^2 tuvo mortalidad de 40% mientras los controles con Qt de 3 l/min/m^2 falleció el 74%. En el estudio controlado y randomizado de Hayes³² de 100 pacientes heterogéneos

admitidos a UTI con diagnóstico de sepsis o DRA, 50 fueron tratados con dobutamina de manera de obtener Qt mayor de 4.5 l/min/m^2 TO_2 mayor de 600 ml/min/m^2 y VO_2 superior a 170 ml/min/m^2 . El VO_2 obtenido fue similar en ambos grupos por reducción de EO_2 en los tratados, la mortalidad fue 34% en los controles y 54% en los tratados. Es interesante que en 35/50 tratados no se alcanzaron simultáneamente los tres propósitos mientras que sobre 33 pacientes, tratados o control, en que se tuvo éxito completo sólo 2 fallecieron. Esto plantea la duda sobre si aquellos en los que se alcanzaron los objetivos y tuvieron sólo 6% de mortalidad era simplemente porque estaban en mejores condiciones. En 1995 Gattinoni³³ estudió 762 pacientes heterogéneos en terapia intensiva divididos en tres grupos: a) Qt entre 2.5 y 3.5 l/min/m^2 , b) $\text{Qt} > 4.5 \text{ l/min/m}^2$ y c) $\text{Svm O}_2 \geq 70\%$ o con $(\text{Sa-Sv}) \text{O}_2 < 20\%$ sin diferencia significativa en la mortalidad. Sin embargo se observaron uniformemente descenso en la mortalidad de pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos con inicio pre o intraoperatorio de la táctica de elevar la oferta de O_2 .

En 1994 Gutierrez et al³⁴ observaron que en pacientes sépticos tratados con dobutamina el pH de la mucosa gástrica (pHi) aumentaba e inversamente el lactato plasmático disminuía, asociaron estos resultados con la función de índice de la oxigenación tisular del pHi ³⁵ y las ideas de Shoemaker³⁶ que el rol de aumentar el transporte de O es prevenir más bien que revertir la hipoxia tisular.

Se ha sugerido³⁷ que los estudios si mejoría incluyeron pacientes con daño celular avanzado e irreversible. La complejidad y controversia aumenta considerando que es posible que aumentar el Qt , TO_2 y VO_2 sea razonable y solamente en pacientes con hipoxia celular establecida pero justamente ello hace difícil deslindar cuales de estos han alcanzado un etapa o demasiado avanzada para responder al tratamiento.

En 1996 revisando 12 estudios controlados y randomizados Ronco et al³⁸ concluyeron que casi todos aquellos con resultados positivos^{30,35,39,40} enrolaban pacientes homogéneos, sometidos a cirugía de alto riesgo o padeciendo trauma múltiple. Más recientemente⁴¹ un estudio conjunto de 13 centros y 433 pacientes la mayoría sometidos a cirugía electiva por cáncer no mostró diferencias en la mortalidad entre placebo y dopexamina contrastando con la reducción de 17 a 4% observada por Wilson et al⁴² con la misma droga.

La saturación de O_2 de la sangre venosa mixta (SvmO_2) está relacionada con el Qt y VO_2 pues $\text{VO}_2 = \text{Ca-vO}_2 \times \text{Qt}$. Por lo tanto $\text{Qt} = \text{VO}_2/\text{Ca-vO}_2$. De esta manera, un acaída aislada del TO_2 o un aumento aislado de VO_2 implica menor SvmO_2 lo que significa mayor EO_2 ($\text{EO}_2 = \text{Ca-v}/\text{CaO}_2$ o VO_2/TO_2). Se asume que se mantiene SvmO_2 normal en

pacientes críticos, provocando en el Q_t incremento apropiado a la demanda, previene la hipoxia tisular global y su cascada de secuelas. Sin embargo la $S_{vm}O_2$ es habitualmente normal o aún supranormal en el shock séptico lo que ha llevado a explicarla por daño mitocondrial extenso que prevendría el incremento en EO_2 necesario para satisfacer la demanda incrementada de O_2 .

Un estudio reciente⁴³ sobre pacientes admitidos por sepsis severa o shock séptico, cuyos grupos control (130 pacientes) y tratamiento (133 pacientes), eran similares al comienzo demostró que simplemente manteniendo un $S_{vm}O_2$ no inferior a 70 % durante las 6 horas subsiguientes al ingreso en el área de emergencia resultaba en una mortalidad hospitalaria de 30.5 %, significativamente menor que la de 46.5 % del grupo control que recibió tratamiento habitual. El grupo sometido a tratamiento precoz recibió mayor cantidad de fluidos e inotrópicos que el control. Los autores consideraron que el resultado exitoso fue de origen multifactorial e hipotetizaron que la prevención de hipoxia tisular en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica impediría la instalación de la cascada de eventos que resulta algo después en el fallo multiparenquimatoso. Es interesante considerar que aunque el VO_2 no se incrementa junto con el transporte, elevar este último sólo por 6 horas iniciales resultó útil.

RESUMEN

Si bien diversos procesos auto-ajustables son normalmente suficientes para adaptar el ingreso y transporte de O_2 a las necesidades del organismo, en 1967 se propuso que estos ajustes fisiológicos podían ser insuficientes al observar disminución del VO_2 en el shock séptico. Se han descrito zonas en la relación entre VO_2 y TO_2 : independiente del TO_2 , a niveles decrecientes del mismo mientras por debajo de un nivel mínimo o "crítico" la relación es negativa y lineal o sea dependiente. En 1980 se observó en DRA una relación lineal anormal entre VO_2 y TO_2 , aparente desde niveles normales de TO_2 . Esta dependencia anormal, observada también en sepsis, fue interpretada como hipoxia oculta. Se aconsejó elevar el TO_2 en estos pacientes para prevenir la hipoxia tisular a la que se atribuyó la iniciación de la cascada de eventos resultante en DOM y muerte. Numerosos estudios en pacientes críticos heterogéneos mostraron variables resultados sobre la mortalidad, finalmente se propuso que la dependencia anormal era un artefacto matemático causado por el empleo de variables compartidas en las determinaciones de VO_2 y TO_2 . La medida independiente de ambas variables confirmó que en sepsis y DRA no existía dependencia anormal.

Independientemente se demostró gran descenso de la mortalidad en pacientes quirúrgicos com-

plejos en los que se provocaron "valores supranormales" para TO_2 durante o inmediatamente luego de la cirugía. En trabajos recientes, realizados en pacientes críticos, se ha observado apreciable reducción en la mortalidad manteniendo, inmediatamente a su ingreso una saturación venosa mixta normal.

Con los datos actuales se justifica provocar valores supranormales de TO_2 durante, o en el postoperatorio inmediato de cirugía de alto riesgo o trauma. Asimismo, en pacientes que se admiten precozmente en emergencia está indicado normalizar inmediatamente determinados índices vinculados a la oxigenación tisular, a través de incrementar el TO_2 .

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Danek SJ, Lynch JP, Weg JG, Dantzker DR. The dependence of oxygen uptake on oxygen delivery in the adult respiratory distress syndrome. *Amer Rev Resp Dis* 1980; 122: 387-95.
- 2- Powers SR, Manna R, Naclerio M, English M, Marr C, et al. Physiological consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. *Ann Surg* 1973; 178:265-72.
- 3- MacLean L, Mulligan W, McLean A, Duff J. Patterns of septic shock in man: detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967; 166: 543-57.
- 4- Nelson DP, Beyer C, Sansel RW, Wood LDH, Schumaker PT. Pathological supply dependence of O_2 uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987; 63:1487-92.
- 5- Perret, C., Tagan D. Oxygen balance in acute respiratory failure. *Intensive Care World* 1991; 8: 30-32.
- 6- Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977; 42: 228-34.
- 7- Astrand P, Cuddy TE, Saltin B, Sternberg J. Cardiac output during submaximal and maximal work. *J Appl Physiol* 1964; 19: 268-74.
- 8- Shibutani K, Komatsu T, Sanchala V, Kumar V, Bizzarrri D. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983; 11: 640-43.
- 9- Mohsenifarz, Goldbach P, Tashkin DP, Campisi DJ. Relationship between O_2 delivery and O_2 consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983; 64: 267-71.
- 10- Bihari DJ. Acute liver failure-the ultimate cause of multiple organ systems failure?. *Intens Crit Care Dig* 1986; 5: 39-42.
- 11- Bihari D, Smithies M, Gimson A, Tinker J. The effect of vasodilatation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *N Engl J Med* 1987; 317:397-403
- 12- Montgomery AB, Stage MA, Carrico J, Hudson LD. Cause of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1985; 132: 485-89.
- 13- Goldberg MA, Dunning SP, Bun HF. Regulation of the erythropoietin gene. Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 1988; 242: 1412-15.
- 14- Semenza GL, Neffelt MK, Chi SM et al. Hypoxia inducible nuclear factors bind in an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proc Natln Acad Sci USA*. 1991; 88: 5680-84.
- 15- Bertges DJ, Fink MP, Delude RL. Hypoxic signal transduc-

- tion in critical illness. *Crit Care Med* 2000; 28: N78-86.
- 16- Tenney SM. A theoretical analysis of the relationship between venous blood and mean tissue oxygen pressures. *Respiration Physiol* 1974; 20: 283-96.
 - 17- Gutierrez G, Lund N, Acero AL, Marini C. Relationship of venous PO₂ to muscle PO₂ during hypoxemia. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1093-99.
 - 18- Kroemer G, Zamzani N, Susi SA. Mitochondrial control of apoptosis. *Immunology today*. 1997; 18: 44-51.
 - 19- Rashkin M, Bosken C, Baughman RP. Oxygen delivery in critically ill patients. Relationship to blood lactate and survival. *Chest* 1985; 87: 580-4.
 - 20- Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, Terry Phang P, Russell JA, Tweedale MG. Oxygen consumption is independent of increase in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Resp Dis* 1993; 147:25-31.
 - 21- Fenwick JC, Dodek PM, Ronco JJ et al. Increased concentrations of plasma lactate predict pathological dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in patients with the adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1990; 5: 81-6.
 - 22- Vincent JL, Roman A, De Backer D, et al. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short term dobutamine infusion. *Am Rev Resp Dis*. 1990; 141: 2-7.
 - 23- Archie JP. Mathematical coupling of data - a common source of error. *Ann Surg* 1981; 19: 296-303.
 - 24- Moreno LF, Stratton HH, Newell JC, Feustel PJ. Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations. *J Appl Physiol* 1986; 60: 335-43.
 - 25- Ronco JJ, Phang PT. Validation of an indirect calorimeter to measure oxygen consumption in critically ill patients. *J Critical Care* 1991; 6:36-41.
 - 26- Annat G, Viale JP, Percival C, Froment M, Motin J. Oxygen delivery and uptake in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1986; 133: 999-1001.
 - 27- Ronco JJ, Phang PT, Wally KR, Wiggs B, Fenwick JC, Russell JA. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1991; 143:1267-73.
 - 28- Ronco JJ, Fenwick JC, Tweedale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and non septic humans. *JAMA* 1993; 270: 1724-30.
 - 29- Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Coburn JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 1985; 13:85-90.
 - 30- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86
 - 31- Tuchsmdith J, Fried J, Astiz M, Rakow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216-20.
 - 32- Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo E, Hinds CJ, Watson D. Elevation of Systemic Oxygen Delivery in the Treatment of Critically Ill Patients. *NEJM* 1994; 330: 1717-22.
 - 33- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P et al. A trial of goal oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 1995; 333: 1025-32.
 - 34- Gutierrez G, Clark C, Brown SD, Price K, Ortiz L, Nelson C. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 324-9.
 - 35- 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: 195-99.
 - 36- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and non-lethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117-20.
 - 37- Shoemaker WC. A stitch in time saves lives. *Chest* 1993; 103: 663-4.
 - 38- Ronco JJ, Fenwick JC, Tweedale MJ. Does increasing oxygen delivery improve outcome in the critically ill. *No. Critical Care Clinics* 1996; 12: 645-59.
 - 39- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high risk surgical patients. *Chest* 1992; 102: 208-15.
 - 40- Boyd O, Grounds RM, Bennet ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270:2699-2707
 - 41- Takala J, Meier-Hellman A, Eddleston J et al. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery. A prospective randomized controlled multicenter study. *Crit Care Med* 2000; 28: 3417-23.
 - 42- Wilson J, Woods J, Fawcett J et al. Reducing the risk of major elective surgery. Randomized controlled trial of preoperative optimization of oxygen delivery. *BMJ* 1999; 318: 1099-1103.
 - 43- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001; 345: 1368-77.