

Significado de la saturación venosa central en la sepsis experimental

Eliana Cardarello¹, Marcelo Méndez¹, Leticia Pérez¹, Ivanna Pertuso¹, Valentina Sugo¹,
Juan C. Grignola², Francisco Javier Hurtado^{3*}

Resumen

La saturación venosa mixta es un parámetro clave para evaluar el metabolismo del oxígeno y la perfusión tisular en condiciones patológicas. Dado que su medida puede ser compleja, se ha propuesto la saturación venosa central, en cava superior como su equivalente. Esta última, usada por más de 10 años en el Protocolo de Resucitación Precoz Guiado por Objetivos, para el manejo del shock séptico, ha sido cuestionada por estudios recientes. El objetivo del trabajo fue evaluar la saturación venosa de diferentes compartimientos vasculares, en un modelo experimental de shock endotóxico. Se realizó un análisis secundario de una base de datos obtenidos del Proyecto: “Sepsis y disfunción multiorgánica. Resucitación precoz guiada por objetivos y terapias coadyuvantes” del Departamento de Fisiopatología.

Existió una correlación significativa entre saturación venosa central y mixta, pero ambas medidas no pueden ser consideradas equivalentes. El valor promedio de la diferencia entre ambas fue de -0.22 % y los límites de concordancia obtenidos fueron muy extensos. La contribución de los distintos compartimientos vasculares al valor de la saturación venosa mixta, varía con el patrón hemodinámico generado por el tratamiento de resucitación. Descensos y aumentos de la saturación mixta se acompañaron de incrementos significativos del Lactato plasmático. Así, valores altos de la misma no descartan disoxia tisular. La medida simultánea de saturación mixta y de lactato plasmático puede ayudar a identificar alteraciones de la oxigenación tisular durante el shock endotóxico.

Palabras clave

Sepsis, shock endotóxico, saturación venosa mixta, saturación venosa central.

Title

Role of central venous oxygen saturation in experimental sepsis.

Abstract

The mixed venous oxygen saturation is a key metabolic parameter to evaluate oxygen metabo-

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

3. Docente supervisor. Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

* Contacto: F. Javier Hurtado. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n. CP11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: 2481 91 61.

Email: javierhurtado2005@gmail.com

lism and tissue perfusion under pathologic conditions. Since mixed saturation measurements require pulmonary artery catheterization, central venous saturation (superior cava vein) has been proposed as a less invasive parameter. Thus, central venous saturation was proposed as part of the Early Goal Directed Therapy strategy, during septic shock resuscitation for more than 10 years. However, this strategy has been questioned by recent clinical studies. The purpose of the investigation was to study the value of venous oxygen saturation in different vascular compartments in an endotoxic shock animal model. A secondary data base analysis was made from a previous experimental project entitled "Sepsis and Multiple Organ Dysfunction. Early goal directed resuscitation and coadjuvant therapies".

There was a significant correlation between central and mixed venous saturation. However, these parameters were not equivalent. The contribution of the different venous compartments to the mixed venous value, varied following systemic hemodynamic changes generated by resuscitation. Both, decreases and increases of mixed venous saturation were accompanied by significant arterial lactate increments. Thus, high mixed venous values do not rule out tissue disoxia. The simultaneous measurement of arterial lactate and mixed venous saturation could be useful to identify tissue oxygenation disorders during endotoxic shock.

Key Words

Sepsis, endotoxic shock, mixed venous oxygen saturation, central venous saturation.

Introducción

El shock séptico es la vía final de importante cantidad de situaciones patológicas y su incidencia ha ido en aumento a lo largo del tiempo. Si bien la sobrevida general ha mejorado, su mortalidad continua siendo elevada, pudiendo llegar a más de 40-50% de los casos [1-6].

El shock séptico asocia disfunciones cardiovasculares centrales y periféricas. Mientras la depresión de la contractilidad miocárdica genera disfunción sistólica y diastólica, el compromiso periférico, secundario al efecto de citoquinas inflamatorias, genera alteraciones en la regulación del tono vasomotor y aumento de la permeabilidad capilar [7]. Los trastornos microcirculatorios conducen a un estado de vasoplejia responsable de disoxia tisular [8-11]. Se asocian también, trastornos metabólicos por disfunción mitocondrial, con fallo del metabolismo energético celular [12, 13]. Todo ello se expresa por metabolismo anaeróbico y acidosis láctica. Los tratamientos de resucitación hemodinámica intentan evitar la evolución a la disfunción multiorgánica. Para evaluar la severidad del estado de shock es necesario medir variables hemodinámicas como

la presión arterial, presión venosa central, o el gasto cardíaco. Sin embargo, son las variables metabólicas como la saturación venosa mixta de O_2 (SvO_2), o el lactato plasmático, las de mayor valor pronóstico [14-16]. Se puede decir que la SvO_2 y el lactato expresan el balance entre consumo y disponibilidad sistémica de O_2 (VO_2/DO_2) [17]. En situaciones patológicas, la SvO_2 aumenta o disminuye sus valores de referencia, siendo 70% su valor normal. Este valor ha sido tomado como guía para el tratamiento del shock séptico. Una SvO_2 baja predice mala oxigenación tisular y se relaciona con estados de bajo gasto cardíaco, hipoperfusión y acidosis láctica [18, 19]. Sin embargo, los valores normales o altos no necesariamente garantizan una adecuada oxigenación tisular. Esto podría deberse a mala distribución de la perfusión tisular por trastornos microcirculatorios, que impiden la llegada del O_2 a los tejidos [10, 11]. Cualquiera sea el caso, la medida del lactato plasmático se constituye en un marcador de daño metabólico que, asociado a la SvO_2 , permite evaluar la severidad del cuadro y monitorear la respuesta al tratamiento.

La medida de la SvO₂ requiere el abordaje de la arteria pulmonar. Debido a esta dificultad, se ha propuesto utilizar la saturación de la vena cava superior (ScvsO₂) como equivalente de la pulmonar [18, 20, 21]. Ello se basa en estudios que encuentran un paralelismo en la evolución temporal de ambas medidas en pacientes críticos. Sin embargo, el valor absoluto de la ScvsO₂ suele ser mayor que la SvO₂, aunque en ocasiones, estos términos se pueden invertir.

En el 2001, aplicando el Protocolo de Resucitación Precoz Guiado por Objetivos (EGDT), se logró una disminución significativa de la mortalidad del shock séptico. Este protocolo se basa en objetivos predefinidos de presión arterial media (PAM), presión venosa central (PVC) y saturación de vena cava superior (ScvsO₂) [22, 23]. Dados los resultados favorables de este protocolo, la propuesta fue rápidamente recomendada por los Consensos de la Campaña para la Sobrevida de la Sepsis (Surviving Sepsis Campaign) [24-26]. Sin embargo, fue difícil reproducir resultados similares en otros contextos clínicos. Más recientemente, se han publicado nuevos estudios clínicos multicéntricos y randomizados que comparan la estrategia EGDT con otros protocolos de resucitación. Estos estudios mostraron mortalidades similares, independientemente del protocolo utilizado. Además, la medida de la ScvsO₂ no se constituyó en un factor determinante para el éxito del tratamiento [27-29]. En base a todos estos elementos, se ha generado la necesidad de discutir el rol fisiológico de estas variables, en particular de la saturación venosa, para el manejo del shock séptico.

Un análisis fisiopatológico del comportamiento y los determinantes de ScvsO₂ y SvO₂ podría mejorar la comprensión de las alteraciones metabólicas en el shock séptico, lo que tiene importantes implicancias clínicas. El objetivo de este trabajo fue estudiar el comportamiento de las saturaciones venosas de arteria pulmonar y de otros compartimentos vasculares, en un modelo experimental el shock endotóxico.

Metodología

El trabajo consistió en un análisis secundario de una base de datos del Proyecto de Investigación: “Sepsis y disfunción multiorgánica. Resucitación precoz guiada por objetivos y terapias coadyuvantes” del Departamento de Fisiopatología, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay. La metodología fue descrita en detalle en un artículo recientemente publicado por López A, y col [30]. El trabajo fue realizado siguiendo las normas nacionales e internacionales respecto del uso de animales de laboratorio con fines de investigación. El mismo fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA) de la Facultad de Medicina (Exp. N° 071140-000310-07, Mayo 2007).

Se estudiaron treinta y dos cerdos, con peso promedio de 24 ± 4 kg. Todos los animales recibieron anestesia con ketamina (5 mg/kg i.m), seguido de tiopental (10 mg/kg, i.v), y analgesia con fentanilo (0,01 mg/kg i.v.). Después de la anestesia se realizó una traqueostomía para asegurar la ventilación mecánica (Amadeus Hamilton Medical AG, Switzerland). Se utilizó ventilación controlada por volumen, con bloqueo neuromuscular con atracurio (0,6 mg/kg/h, i.v.). La anestesia y el bloqueo neuromuscular se controlaron con monitoreo de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, y de esfuerzos respiratorios frente a estímulos nociceptivos. La frecuencia del ventilador se ajustó para mantener una presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) entre 40 a 45 mm Hg. Se abordaron arteria y vena femoral derechas. Se midió la presión arterial sistémica con un catéter de estado sólido (modelo Millar SPC-370, 7F, 120cm, MILLAR Instruments Inc., Houston, TX, USA). Se colocó un catéter en la arteria pulmonar para medir presión venosa central (PVC), presión arterial pulmonar (PAP), y presión de oclusión arterial pulmonar (POAP). La saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂) se obtuvo tomando muestras de sangre por el extremo distal de catéter pulmonar. El gasto cardíaco (GC) se midió por termodilución (Oximetrix 3

Computer, Abbott, Chicago, IL, USA). De manera simultánea se midió la saturación venosa de vena cava superior ($SvcsO_2$), vena cava inferior ($SvciO_2$) y seno coronario ($SscO_2$), colocando catéteres en cada compartimiento vascular. El lactato arterial, la saturación arterial y venosa, junto con el estudio completo de los gases en sangre, se midieron con un analizador de gases (Serie ABL 700, Radiometer. Copenhagen, Dinamarca). Luego de la instrumentación inicial, se obtuvo una primera medida de todas las variables en el tiempo cero o basal (T0). Las mediciones se repitieron cada 60 minutos hasta los 240 minutos (T60, T120, T180 y T240). Finalmente, los animales se sacrificaron con una sobredosis de tiopental, seguido de una inyección de cloruro de potasio.

Grupos de estudio:

- Grupo LPS. Recibieron una perfusión I.V. de lipopolisacárido de endotoxina de *Escherichia coli* (LPS, serotipo 0111: B4, Sigma -Aldrich St. Louis, MO, EE.UU), en suero salino isotónico.

- Grupo de Protocolo de Resucitación Temprana (PRT) recibió LPS y se trató desde el principio con: a) expansión de volumen con solución de gelatina (Haemacell, 250 ml/h) a partir de T0 y durante los primeros 120 minutos; b) Noradrenalina 0,1 mcg/kg/min, desde los 60 minutos de LPS; c) dobutamina 10 mcg/kg/min desde los 120 minutos de LPS. Estas dosis fueron definidas en experimentos piloto como aquellas eficaces para mantener una PAM entre 50-60 mm Hg y aumentar el índice cardíaco en comparación con los valores basales.

- El Grupo de Protocolo de Resucitación Tardía (PRT) recibió LPS y se trató de igual manera, comenzando la resucitación con retraso de 1 hora luego de la administración de LPS.

- Grupo Sham. Los animales sólo recibieron suero salino, sirviendo como controles sanos.

Una vez obtenidos los valores de las saturaciones venosas, se calcularon las diferencias para cada tiempo de estudio respecto de su valor basal. Tomando como referencia el ΔSvO_2 toda la población de datos se dividió en 3 subgrupos según que el cambio de saturación mixta hubiera sido $\pm 3\%$ por encima o por debajo de sus valores basales. A estos subgrupos se les denominó ΔSvO_2 Baja, ΔSvO_2 Normal, o ΔSvO_2 Alta (Figura 1).

Análisis estadístico

La distribución de las variables fue controlada por el test de Shapiro-Wilk. Para comparar variables cuantitativas en el tiempo se usó Análisis de varianza de una vía. La correlación entre SvO_2 con otras variables se realizó con coeficiente de correlación de Pearson. El estudio de concordancia de las variables se realizó mediante análisis de Bland-Altman. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor $p < 0,05$.

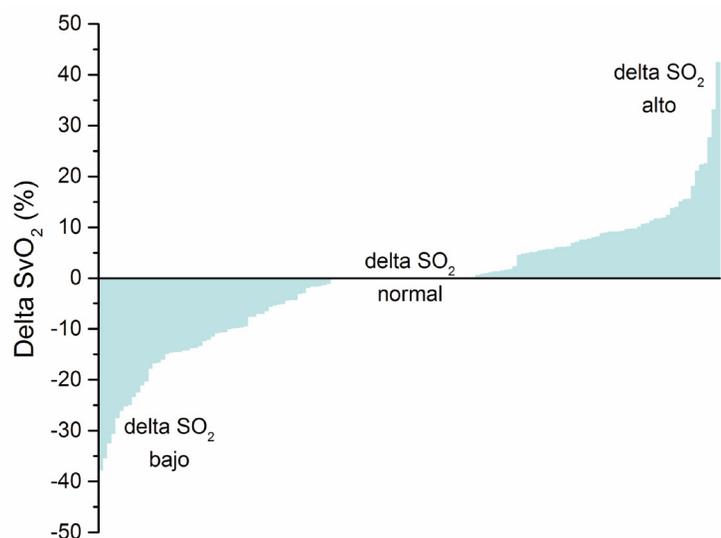


Figura 1. Distribución de valores de ΔSvO_2 en la población de estudio. En la parte central el subgrupo denominado ΔSvO_2 Normal, comprendidos dentro de una diferencia de $\pm 3\%$ respecto de los valores basales. A izquierda se presenta el subgrupo ΔSvO_2 Bajo, y a derecha subgrupo ΔSvO_2 Alto, cuando las diferencias están por debajo o por encima de 3% del basal, respectivamente.

Resultados

Cambios hemodinámicos y metabólicos en los grupos de estudio.

La tabla 1 resume los valores de saturación venosa de todos los compartimientos vasculares para cada grupo y tiempo de estudio. La tabla 2 muestra los valores de correspondientes de PAM, GC y lactato arterial. Estos resultados muestran los efectos de la endotoxina sobre la hemodinamia y el metabolismo de cada grupo. El grupo LPS presentó un deterioro significativo de la PAM y del GC respecto de valores basales durante todo el tiempo de estudio ($p < 0.05$). Se observó una tendencia no significativa al descenso de la saturaciones venosas y un incremento significativo del lactato arterial en el tiempo ($p < 0.05$). El grupo Sham mostró estabilidad de todas las variables registradas.

Los grupos de PRT presentaron incrementos del GC respecto de los valores basales ($p < 0.05$), con una PAM relativamente conservada. Los valores de las saturaciones de arteria pulmonar mostraron una tendencia no significativa al aumento en el tiempo.

Correlación de SvO₂ con la saturación de otros lechos vasculares.

En la figura 2, panel superior, se muestra la correlación entre SvO₂ y SvcsO₂. Se encontró una correlación positiva significativa entre ambas variables con $r = 0.72$ ($p < 0.01$). Además, la correlación entre SvO₂ y SvciO₂ mostró un valor de $r = 0.65$ ($p < 0.01$), mientras que para SvO₂ y SvcsO₂ se encontró una correlación más débil pero igualmente significativa con $r = 0.29$ ($p < 0.01$).

Correlación entre SvO₂ y GC

La correlación encontrada entre SvO₂ y el GC fue débil con un valor de $r = 0.36$ que resultó de significación estadística ($p < 0.01$).

Análisis de Concordancia entre SvO₂ y ScvO₂

Por análisis de Bland-Altman se estudió la concordancia entre SvO₂ y ScvO₂. En el panel inferior de la figura 2 se observa que el valor promedio de la diferencia fue de -0.22% . El límite de concordancia superior fue de 26.5% , mientras que el límite inferior fue de -26.9% .

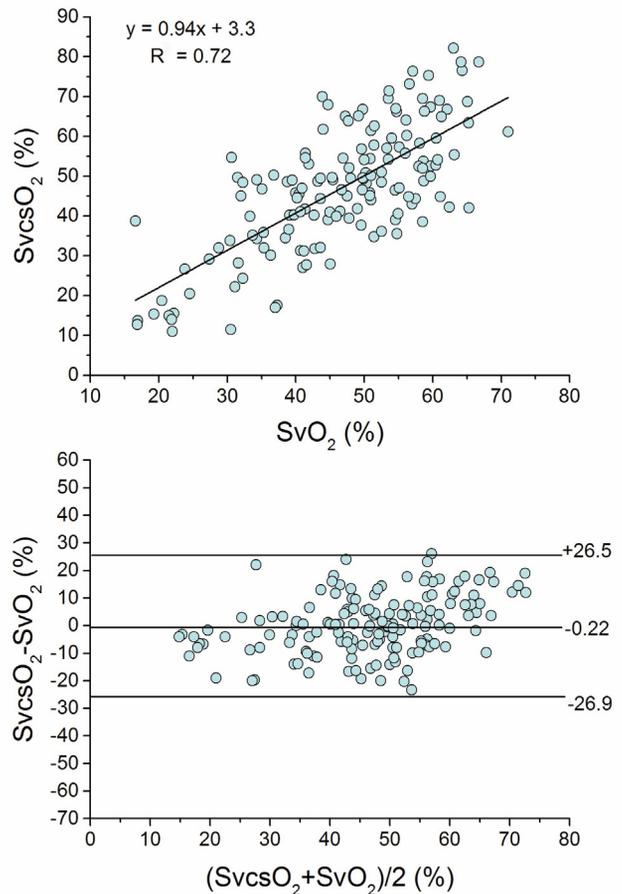


Figura 2. Panel superior: correlación de la Saturación venosa mixta (SvO₂) con Saturación de vena cava superior (SvcsO₂). $R^2 = 0.48$; $p < 0.05$. Panel inferior: análisis de concordancia de Bland-Altman entre saturación de vena cava superior (SvcsO₂) y venosa mixta (SvO₂). Se muestra el valor medio de las diferencias en -0.22 y los límites de concordancia de -26.9 a 26.5% .

Análisis de los cambios de SvO₂ respecto de valores basales (Δ SvO₂)

El conjunto de datos se representa en la figura 1. En la parte central se reúnen los valores del subgrupo Δ SvO₂ Normal, comprendidos dentro de una variación de $\pm 3\%$ respecto de valores basales. Se presentan los valores del subgrupo de Δ SvO₂ Bajo y Δ SvO₂ Alto, cuando las diferencias estuvieran por debajo o por encima de 3% del basal, respectivamente.

La tabla 3 resume los datos de todas las variables de estudio según este criterio de agrupación. El subgrupo de Δ SvO₂ Baja mostró valores

VCS		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	44,4	41,5	33,6	29,6	42,4
	DE	9,2	14,8	13,4	12,3	20,8
PRP	Media	47,9	44,8	49,7	50,8	41,4
	DE	10,3	12,5	19,6	17,9	15,9
PRT	Media	50,2	47,4	55,2	65,1	50,3
	DE	20,7	18,4	18,9	14,0	24,5
SHAM	Media	50,9	52,5	47,6	46,7	48,5
	DE	11,5	7,3	11,2	5,1	9,4
VCI		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	43,1	34,5	21,7*	26,5	30,7
	DE	10,6	21,5	9,9	14,1	16,9
PRP	Media	48,9	42,3	48,5	48,5	43,8
	DE	14,5	16,5	17,2	14,4	14,8
PRT	Media	46,8	42,0	38,7	42,2	38,7
	DE	17,3	14,4	15,5	8,7	18,6
SHAM	Media	50,1	51,5	46,7	43,9	43,3
	DE	14,0	11,8	12,5	5,5	5,7
AP		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	48,8	39,2	37,6	34,0	36,6
	DE	8,3	16,4	11,0	14,4	13,5
PRP	Media	41,7	44,8	51,7	55,4	50,2
	DE	7,1	10,3	13,3	9,3	7,3
PRT	Media	50,4	47,3	55,9	58,0	49,1
	DE	14,9	10,6	6,4	3,8	16,1
SHAM	Media	49,0	50,6	46,9	46,6	46,5
	DE	13,2	9,8	9,6	8,7	6,5
SC		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	44,0	61,4	56,9	48,3	55,2
	DE	11,9	13,0	19,2	15,9	11,0
PRP	Media	41,9	44,3	53,7	52,7	47,5
	DE	15,0	17,6	15,4	17,6	13,2
PRT	Media	47,8	42,9	64,0	58,1	48,3
	DE	11,3	8,8	16,0	13,1	22,7
SHAM	Media	44,4	42,0	39,0	45,1	42,4
	DE	11,3	9,2	5,6	11,8	13,3

VCS=saturación de vena cava superior (%); VCI=saturación de vena cava inferior (%); AP=saturación de arteria pulmonar (%); SC=saturación de seno coronario (%). LPS=Grupo LPS (Lipopolisacárido de Escherichia coli); PRP=Protocolo de Resucitación Precoz; PRT=Protocolo de Resucitación Tardía; Sham=Grupo Sham. Se muestran valores promedio y desvío estándar para cada tiempo de estudio (T) en minutos.

Tabla 1. Valores de saturación de sangre venosa en cada grupo de estudio

PAM		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	92,3	45,5*	35,0*	38,1*	42,7*
	DE	20,1	13,3	9,5	16,2	9,6
PRP	Media	85,7	55,1*	52,9*	57,8*	59,4*
	DE	22,1	14,0	12,7	10,8	13,1
PRT	Media	90,3	57,5*	57,1*	63,7*	59,8*
	DE	18,2	20,1	12,1	8,4	10,2
SHAM	Media	86,4	89,3	92,3	84,2	84,3
	DE	18,1	17,6	17,9	12,0	15,0
GC		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	2,2	1,4	1,3*	1,1*	1,2*
	DE	0,9	0,4	0,3	0,5	0,7
PRP	Media	1,7	1,5	2,2	2,3	2,0
	DE	0,4	0,5	1,0	0,7	0,7
PRT	Media	2,0	1,6	2,2	2,3	2,1
	DE	0,4	0,5	0,9	0,6	0,5
SHAM	Media	1,5	1,5	1,6	1,5	1,5
	DE	0,5	0,5	0,6	0,7	0,6
Lactato		T0	T60	T120	T180	T240
LPS	Media	1,3	2,5	4,5*	5,1*	4,1
	DE	0,4	1,3	2,6	2,4	2,2
PRP	Media	1,4	2,1	3,0	4,1*	4,3*
	DE	0,6	1,4	1,7	2,7	2,1
PRT	Media	0,9	1,7	3,1*	2,9	4,3*
	DE	0,1	0,3	1,6	1,1	2,0
SHAM	Media	1,4	1,4	1,4	1,1	1,3
	DE	0,6	0,5	0,7	0,3	0,5

PAM=presión arterial media (mmHg); GC=gasto cardíaco (L/min); Lactato=lactato arterial (mmol/L); LPS=Grupo LPS (Lipopolisacárido de Escherichia coli); PRP= Protocolo de Resucitación Precoz; PRT=Protocolo de Resucitación Tardía; Sham=Grupo Sham. Se muestran valores promedio y desvío estándar para cada tiempo de estudio (T) en minutos. *= $p < 0.05$ comparado con valores T0

Tabla 2. Valores hemodinámicos y de Lactato arterial en cada grupo de estudio

		ΔSvO_2 Baja	ΔSvO_2 Normal	ΔSvO_2 Alta
ΔSvO_2	Media	-14.4*	0.02	11.3*
	DE	8.6	0.9	7.6
$\Delta SvcsO_2$	Media	-9.8*	-1.0	5.0*
	DE	12.3	7.5	16.7
$\Delta SvciO_2$	Media	-13.8*	-3.3	-1.6
	DE	13	9.7	16.1
ΔScO_2	Media	1.6	3.6	6.6
	DE	15.5	10.9	17.1
GC	Media	1.3*	1.7	2.1*
	DE	0.5	0.6	0.7
Lactato	Media	3.3*	1.8	2.8*
	DE	2.4	1.3	1.9

ΔSvO_2 = Delta Saturación Venosa Mixta (%); $\Delta SvcsO_2$ = Delta Saturación vena cava superior (%); $\Delta SvciO_2$ = Delta Saturación vena cava inferior (%); $\Delta SscO_2$ = Delta Saturación seno coronario (%). GC= gasto cardíaco (L/min); Lactato= lactato arterial (mmol/L). Se presentan valores promedio y DE. * = $p < 0.05$ comparado contra grupo ΔSvO_2 Normal

Tabla 3. Valores de Delta Saturación Venosa Mixta (ΔSvO_2) en los diferentes subgrupos de estudio

promedio significativamente menores de SvO_2 , $SvcsO_2$, $SvciO_2$ cuando se los comparó con los valores del subgrupo Normal ($p < 0.05$). Por otra parte, el subgrupo ΔSvO_2 Alta mostró valores promedio significativamente mayores de SvO_2 , $SvcsO_2$ cuando se los comparó con los valores del subgrupo ΔSvO_2 Normal ($p < 0.05$).

Relación entre los cambios de ΔSvO_2 y GC.

En la tabla 3 se presentan los valores de GC y de ΔSvO_2 para los distintos subgrupos de estudio. El subgrupo ΔSvO_2 Baja se asoció con un promedio de GC significativamente menor al Normal, mientras que el subgrupo ΔSvO_2 Alta presentó valores supranormales de GC cuando se lo comparó contra el mismo subgrupo ($p < 0.05$).

Contribución relativa de los diferentes compartimientos vasculares al valor de ΔSvO_2 .

En la tabla 3 y la figura 4 se representan de

manera numérica y gráfica los cambios de saturación en cada compartimiento vascular y la contribución relativa de cada uno de ellos al valor de la SvO_2 . En situaciones de bajo gasto cardíaco y ΔSvO_2 Baja, se registran saturaciones bajas en los territorios VCS ($p < 0.05$) y VCI ($p < 0.05$), mientras que el SC continúa mostrando valores positivos de la misma. Por el contrario, cuando los ΔSvO_2 y el GC son mayores que los basales, sólo se registran variaciones positivas en SC y territorio de VCS ($p < 0.05$), mientras que el territorio VCI mantiene valores ligeramente negativos.

Relación entre los cambios de ΔSvO_2 y del lactato arterial.

En la figura 3, panel inferior, se muestran los valores promedio de ΔSvO_2 y lactato para los diferentes subgrupos de estudio. Ambas variables resultaron estadísticamente diferentes cuando se compararon los datos respectivos respecto del grupo ΔSvO_2 Normal ($p < 0.05$). Se observó aumento

de lactato plasmático tanto en el subgrupo ΔSvO_2 Bajo, como en el ΔSvO_2 Alto ($p < 0.05$).

Discusión

Modelo experimental de shock endotóxico.

El modelo experimental y las intervenciones de resucitación reprodujeron las formas hipodinámica e hiperdinámica del shock endotóxico. Ambos patrones de shock recorren todo el espectro de cambios posibles del lactato plasmático y de la saturación de la sangre venosa. Se demostró igualmente, el impacto de la LPS en el rápido deterioro de la perfusión tisular y el metabolismo celular [30]. La importancia del lactato y de la saturación venosa mixta es conocida desde hace muchos años y ha sido usada para caracterizar la severidad de los desórdenes metabólicos del shock séptico [14-16, 31-34].

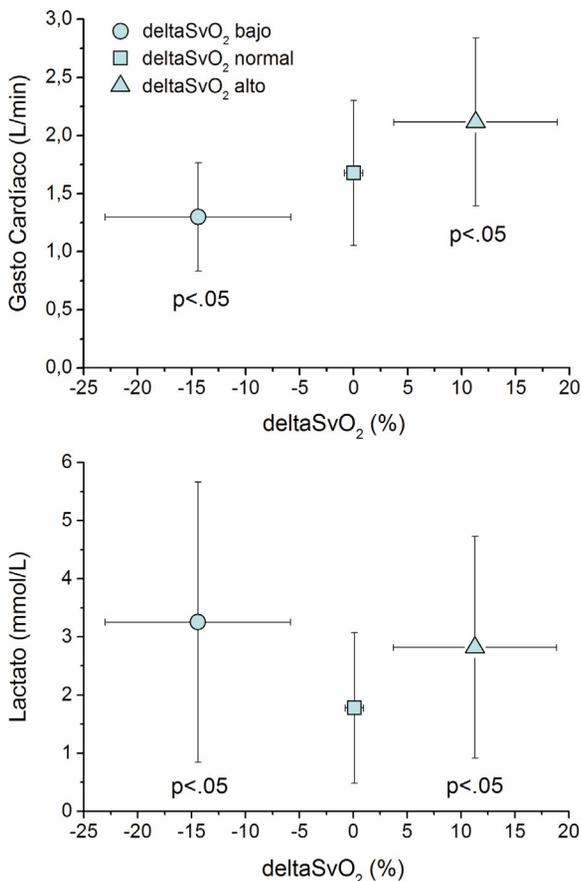


Figura 3. Panel superior: valores promedio \pm DE de Gasto Cardíaco (GC) y Δ SvO₂ en los subgrupos de estudio. Valores bajos de Δ SvO₂ se asocian con GC bajo, mientras que cifras altas de Δ SvO₂ se asociaron con GC mayor, respecto de valores normales ($p < 0.05$). Panel Inferior: valores promedio \pm DE de Lactato arterial y Δ SvO₂ en los subgrupos de estudio. Valores bajos y altos de Δ SvO₂ se asociaron con un aumento significativo de concentración de Lactato ($p < 0.05$).

Contribución de diferentes territorios vasculares al valor de la SvO₂

El estudio puso en evidencia la contribución relativa de los diferentes compartimentos vasculares a la conformación del Δ SvO₂ en cada subgrupo. Es sabido que en condiciones de bajo GC, la distribución sistémica del mismo no es uniforme, esperándose una redistribución del flujo sanguíneo hacia “territorios vitales”, en detrimento de otros lechos vasculares. De la misma manera, cuando el GC se torna supranormal y el perfil del

estado de shock se vuelve hiperdinámico, es posible que el flujo sanguíneo no tenga una distribución uniforme. Más aún, el estado metabólico de órganos y tejidos reflejará estas diferencias y la sangre venosa de distintos territorios, tendrá necesariamente, variaciones en la saturación de hemoglobina.

Como observamos en uno de los subgrupos (Δ SvO₂ Baja), el descenso de la SvO₂ está en relación a la disminución del GC y se explica por hipoperfusión tisular. Contribuyen a este descenso, las caídas de la saturación de la vena cava superior e inferior. Sin embargo, el miocárdico mostró variaciones de signo positivo, poniendo en evidencia una protección especial de su flujo sanguíneo, frente a la caída sistémica del GC. Esto demuestra la protección relativa de la oxigenación miocárdica en condiciones de penuria isquémica de otros lechos vasculares [35].

Por otra parte, el subgrupo Δ SvO₂ Alta se explica por variaciones de signo positivo en la sangre venosa de los territorios de vena cava superior y seno coronario. Luego de la resucitación, los incrementos del GC parecen privilegiar sistema nervioso central y miocardio. Por el contrario, el área vena cava inferior mostró redistribución de flujo sanguíneo hacia aquellos territorios “vitales” ya que su saturación continuó siendo baja, anunciando la posibilidad de hipoperfusión o isquemia del área esplácica [36].

Fundamentos de la resucitación precoz guiada por objetivos (EGDT)

Los valores de GC se correlacionaron de manera significativa con la SvO₂. De hecho, aunque el grado de correlación encontrada entre estas variables fue moderada, el descenso de la SvO₂ debe ser interpretado como consecuencia de un aumento de la extracción periférica de O₂ por caída del GC. Esta interpretación ha dado fundamento para la formulación de los criterios de Resucitación Precoz Guiados por Objetivos (EGDT), planteados en el 2001 por Rivers y col. [22]. Este protocolo propuso alcanzar niveles de SvO₂ de 70%, ajustando para ello la administración de la

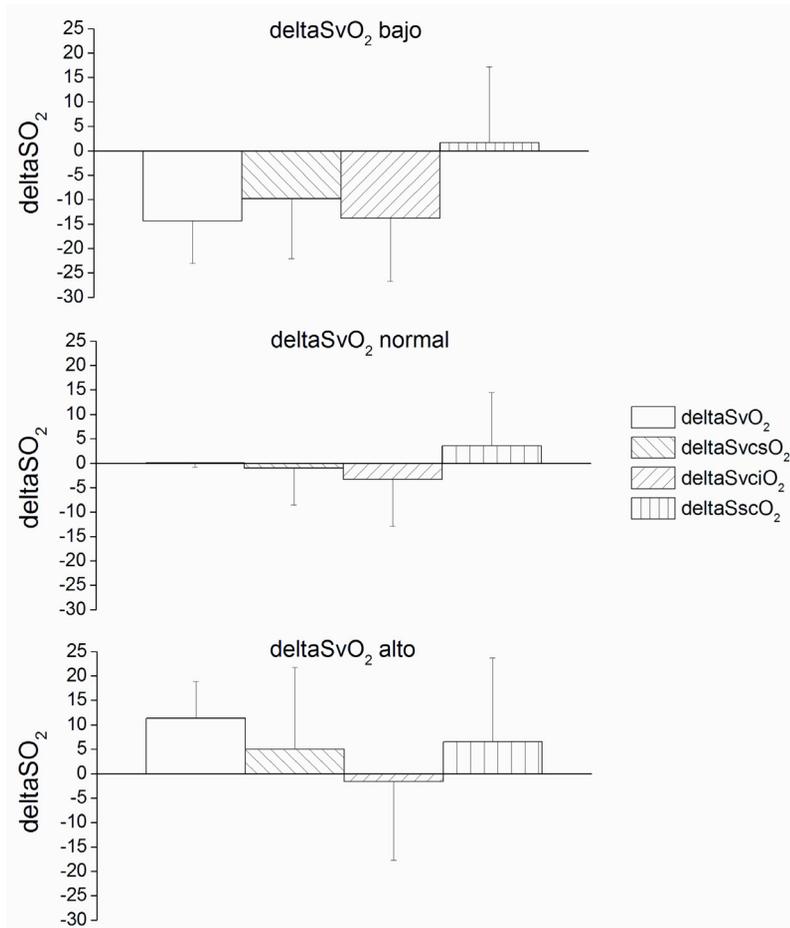


Figura 4. Contribución de los diferentes territorios vasculares al valor de la saturación venosa mixta (ΔSvO_2). Panel superior: ΔSvO_2 Normal con cambios no significativos de vena cava superior, inferior y seno coronario. Panel medio: ΔSvO_2 Bajo determinado por el aporte de sangre venosa menos oxigenada de vena cava superior e inferior. Panel inferior: ΔSvO_2 Alto por la contribución de vena cava superior y seno coronario.

volemia, drogas vasopresoras y perfusión de inotrópicos. Estos criterios tuvieron éxito en situaciones de GC y SvO₂ bajas, reduciendo la mortalidad. Sin embargo, esta propuesta no considera el significado y las acciones terapéuticas en caso de valores de saturación venosa supranormales. Por otra parte, el protocolo EGDT se basó en el uso de SvcsO₂ como medida alternativa y equivalente de la SvO₂.

Relación SvO₂-SvcsO₂

Resulta menos invasivo el monitoreo de la saturación venosa del territorio vena cava superior. Para ello se diseñaron catéteres especiales para la medida continua de la SvcsO₂. Así,

algunos estudios mostraron el paralelismo en la evolución temporal de la SvO₂ y SvcsO₂ en pacientes críticos [20, 21]. Sin embargo, en nuestra serie experimental hemos demostrado hechos fisiológicos relevantes. Por una parte, al igual que en otros trabajos previos, observamos que la SvO₂ tiene correlación positiva significativa, tanto con la SvcsO₂, como con la SvciO₂. Esto es un fenómeno esperable dado que el aporte de ambos territorios vasculares explica mayormente la oxigenación de la sangre venosa más allá del ventrículo derecho. En segundo lugar, hemos demostrado la falta de concordancia entre los valores de SvcsO₂ y SvO₂. Al igual a lo observado en trabajos clínicos, los límites de concordancia son demasiado extensos, como para poder inferir un valor de SvO₂ a partir de la SvcsO₂ [37-40]. Este hallazgo limita la utilidad de este último parámetro en la práctica clínica. Por extensión, se debe desaconsejar el

uso de los valores de la SvcsO₂ para los cálculos de otras variables del metabolismo sistémico del oxígeno, por el riesgo de introducir importantes errores en dichos cálculos.

La SvO₂ normal o alta no descarta disoxia tisular.

En general existe acuerdo en que la SvO₂ baja predice mala oxigenación sistémica y ello está probablemente relacionado con estados de hipoperfusión tisular y cursa generalmente con acidosis láctica. Los hallazgos de nuestro subgrupo de medidas con baja saturación venosa mixta dan sustento a esta interpretación. Sin embargo, los valores de la SvO₂ normales o altos no garanti-

zan una adecuada oxigenación tisular. Cuando un tejido no es capaz de extraer O_2 de la sangre, el retorno venoso tendrá un contenido de O_2 anormalmente elevado [41-43]. La baja extracción de O_2 en la sepsis se ha atribuido a dos posibles mecanismos. Por un lado a inhomogeneidad de la microcirculación, con coexistencia de áreas hipo e hiperperfundidas en un mismo tejido, resultando en una pérdida de la capacidad de extracción de O_2 . Por otra parte, podrían existir alteraciones tóxico-metabólicas en la función mitocondrial, secundarias al efecto de citoquinas, estrés nitrooxidativo, o por otros mediadores inflamatorios. En cualquiera de los casos, la capacidad tisular de extracción de O_2 estará disminuida, la saturación venosa será muy elevada, y existirá disoxia tisular y acidosis láctica. Nuestros hallazgos permiten identificar un conjunto de situaciones donde la saturación venosa mixta es más alta de lo normal y se acompaña de mayor gasto cardíaco y de aumento de los niveles de lactato. Este perfil es comúnmente encontrado en el shock séptico hiperdinámico y se asocia a alto riesgo de mortalidad.

Metabolismo del lactato arterial

La importancia del lactato plasmático en el shock séptico es bien conocida. Su aumento puede producirse en territorios hipoperfundidos, o por descenso de metabolización muscular o hepática, en el contexto de disfunción multiorgánica. De esta forma, la medida simultánea de la saturación venosa junto con el lactato plasmático, permitiría identificar situaciones de riesgo y elaborar mejores predicciones pronósticas [31-34].

Protocolos de resucitación en el shock séptico

La interpretación de los fenómenos fisiológicos relacionados con el metabolismo del oxígeno y del lactato ha sido objeto de controversia durante años. Esta discusión no ha sido meramente teórica sino que de ella depende la implementación de los criterios de la resucitación cardiovascular. En la década de 1980 a 1990 se difundieron las observaciones de W. Shoemaker y col. (44) que mostraban mejor sobrevida en pacientes con

valores supranormales de GC, de DO_2 y VO_2 . Esto dió sustento a una pauta de resucitación supranormal durante la resucitación [44, 45]. Este abordaje tuvo éxito restringido a pacientes quirúrgicos de alto riesgo, pero no pudo ser reproducido en otras poblaciones de pacientes críticos. En la década de los 90 se demostraron los efectos deletéreos del uso de inotrópicos y drogas vasoactivas empleados para forzar niveles hemodinámicos supranormales [46, 47]. En el año 2001 se incorporan las propuestas de Rivers y col. [22], que son rápidamente adoptadas en las recomendaciones de la campaña para la sobrevida de la sepsis [24-26]. Más de 12 años después, otros investigadores cuestionan éstos resultados. En trabajos clínicos randomizados se comparó el EGDT con otros protocolos de tratamiento y con lo que se denominó “tratamiento habitual”. Estos últimos sin base en protocolo alguno, de acuerdo al saber de los médicos tratantes. Ninguno de esos trabajos encontró diferencias significativas en la mortalidad entre los distintos grupos de estudio. Los autores concluyen que el EGDT no ofrece mejores resultados que otros tratamientos. Más aún, se podría prescindir del monitoreo de la saturación de la vena cava superior [27-29]. El análisis de estos datos pone nuevamente sobre la mesa la necesidad de profundizar acerca de la utilidad y los límites de las variables fisiológicas para el monitoreo y el tratamiento de los pacientes críticos. Sin embargo, esa conclusión no llama la atención a la luz de los resultados mostrados en el presente estudio. La $SvcsO_2$ sólo representa los cambios metabólicos de un territorio vascular y de la misma no se pueden sacar conclusiones desde el punto de vista sistémico. Además, los valores de la $SvcsO_2$ se correlacionan, pero no sustituyen a la SvO_2 . Tanto los valores bajos, como altos de la misma pueden estar asociados a disoxia tisular como lo muestran los niveles altos de lactato.

Finalmente, se ha comunicado que valores de saturación venosa por encima de 70% pueden ser de mal pronóstico. De hecho, en una serie clínica

se encontró que el valor promedio de SvcsO₂, en etapas tardías de shock séptico era de 85% contra 79% en los sobrevivientes [41]. Se concluye que valores altos de SvcsO₂ indican severidad del estado de shock, persistencia de disoxia tisular y mal pronóstico. En pacientes de cirugía cardíaca también se observó que valores bajos o supranormales de saturación venosa central pueden indicar impedimento de la oxigenación tisular. En ese caso, el uso combinado de lactato plasmático ayuda a identificar los pacientes en riesgo [42]. Finalmente, en un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con shock séptico se estudió la prevalencia de la saturación central y del lactato al ingreso a unidades de tratamiento intensivo. La mayor mortalidad (51%) se encontró en pacientes que ingresan con saturación baja ($\leq 70\%$) y lactato elevado (≥ 2.2 mmol/l). Sin embargo, saturaciones mayores de 70 % también se asocian a mortalidad elevada (40%) si se acompañan de hiperlactatemia [43].

Limitaciones del estudio

El shock endotóxico experimental es un modelo hiperagudo y por tanto su curso evolutivo y gravedad inmediata difieren de los cuadros clínicos de shock séptico. El diseño experimental animal ha permitido explorar de manera simultánea un importante conjunto de variables fisiológicas. Sin embargo, sus resultados no pueden ser extrapolados de manera directa a la práctica clínica.

Conclusiones

La falta de concordancia demostrada para valores de SvO₂ y SvcsO₂ cuestiona la utilización de la saturación venosa central en la práctica clínica. La medida simultánea de lactato plasmático y SvO₂ puede ser de utilidad para identificar disoxia tisular persistente en el contexto del shock endotóxico hiperdinámico. Los mecanismos de la disoxia tisular en el shock endotóxico deben ser estudiados con mayor profundidad.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo, que se realizó en el marco del Curso de Metodología Científica II, agradecen toda la información que se ha utilizado, al equipo de investigación del proyecto “*Sepsis y disfunción multiorgánica. Resucitación precoz guiada por objetivos y terapias coadyuvantes*”, realizado en el Departamento de Fisiopatología de la Facultad de Medicina, Universidad de La República: Dres. Alejandra López, Juan C. Grignola, Martín Angulo, Ignacio Alvez, Nicolás Nin, Gonzalo Lacuesta, Pablo Cardinal, Ivana Prestes, Juan P. Bouchacourt, Juan Riva. Este trabajo fue financiado en parte por fondos de CONICYT, Uruguay.

Referencias

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546–54.
2. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:625–31. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000026>
3. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med.* 2007;35:1244–50.
4. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st Century (2000–2007). *Chest.* 2011; 140:1223–1231. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-0352>
5. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2011;40:754–61. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318232db65>

6. Bertullo M, Carbone N, Brandes M, Silva M, Meiss H, Tejera D, et al. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa en Uruguay: un estudio multicéntrico prospectivo. *Rev Med Urug.* 2016;32(3):178-89.
7. Angus D, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369:840-51. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
8. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care.* 2004; 8(6):462-8. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2894>
9. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1825-31.
10. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1369-77.
11. Klijn E, Den Uil CA, Bakker J, Ince C. The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):643-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.008>
12. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008 Dec;29(4):655-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2008.06.003>
13. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):57-64. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aer093>
14. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303:739-46. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.158>
15. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med.* 2012 Mar;19:252-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1553-2712.2012.01292.x>
16. Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Lactate or ScvO2 as an endpoint in resuscitation shock states. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Sep;79(9):1049-58.
17. Angulo M, Malacrida L, Nin N, Hurtado J. Alteraciones del metabolismo del oxígeno. En: Boggia J, Bianchi S, Noboa O, Gadola L, Briva A, Hurtado J, et al, editores. *Fisiopatología. Mecanismos de las disfunciones orgánicas.* Montevideo: Oficina del Libro – FEFMUR; 2011. p 51-94.
18. Bauer P, Reinhart K, Bauer M. Significance of venous oximetry in the critically ill. *Med Intensiva.* 2008; 32(3):134-42.
19. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Sep;184:514-20. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201010-1584CI>
20. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004 Aug; 30:1572-8
21. Nebout S, Pirracchio R. Should we monitor ScvO2 in critically ill patients? *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 370697. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/370697>
22. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov; 345(19):1368-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
23. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Abou Dagher G, Cannon C, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Jun;78(6):712-24.
24. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intens*

- Care Med. 2004; 30:536–55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):296-327.
 26. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intens Care Med.* 2013 Jan; 39:165–228. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
 27. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014 May;370(18):1683-93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1401602>
 28. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1496-506. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>
 29. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1500896>
 30. López A, Grignola JC, Angulo M, Alvez I, Nin N, Lacuesta G, et al. Effects of early hemodynamic resuscitation on left ventricular performance and microcirculatory function during endotoxic shock. *Intensive Care Med Exp.* 2015 Dec; 3(1):49. <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-015-0049-y>
 31. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaijeski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009; 37:1670–7. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819fcf68>.
 32. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intens Care.* 2013;3:12. <http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-3-12>
 33. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intens Care Med.* 2007 Jun; 33(6):970–7. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0563-9>
 34. Michaeli B, Martinez A, Revelly JP, Cayeux MC, Chiroléro RL, Tappy L, et al. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit Care [Internet].* 2012 [consultado 2016 jun 8];16(4):R139. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/cc11444>
 35. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. *Circulation.* 2007 Aug;116(7):793-802. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678359>
 36. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB. Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care.* 2003 Apr;9(2):127-32.
 37. Turnaoglu S, Tugrul M, Camci E, Cakar N, Akinci O, Ergin P. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15:574-9. <http://dx.doi.org/10.1053/jcan.2001.26534>
 38. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest* 2004 Dec;126(6):1891-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.126.6.1891>
 39. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006 Sep;32(9):1336-43.
 40. Riva JA, Bouchacourt JP, Kohn WE, Hurtado FJ. Las tendencias en el tiempo de las saturaciones de oxígeno en la vena cava superior y la arteria pulmonar no son equiva-

- lentes en cirugía cardíaca *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2015;62(3):140-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2014.03.012>
41. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the later stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* [Internet]. 2011[consultado 2016 jun 8];15(4):R176. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/cc10325>
 42. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, et al. Low and supranormal central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2011 Jan;37(1):52-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1980-8>
 43. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care*. 2014; 18(6):609. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0609-7>
 44. 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;102:208-215. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.102.1.208>
 45. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Temporal hemodynamic and oxygen transport patterns in medical patients. *Chest* 1993 Nov; 104(5):1529-36. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.104.5.1529>
 46. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994 Jun;330(24):1717-22 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199406163302404>
 47. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995 Oct;333(16):1025-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199510193331601>