

# **QUEL OBJECTIF THERAPEUTIQUE HEMODYNAMIQUE FAUT-IL SE DONNER DANS LE CHOC SEPTIQUE ?**

J. Duranteau. Département d'Anesthésie-Réanimation de Bicêtre, Hôpital de Bicêtre, 78 rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre.

## **INTRODUCTION**

Malgré les mesures thérapeutiques habituelles, antibiothérapie, éradication des foyers infectieux, la mortalité du choc septique demeure encore aujourd'hui très élevée (45 à 50 % de mortalité). Le choc septique est défini par un sepsis avec une pression artérielle inférieure à 90 mmHg (ou réduction du chiffre de base de plus de 40 mmHg) malgré une expansion volémique [1]. Le but thérapeutique hémodynamique, lors d'un état de choc septique, est d'assurer un transport tissulaire en oxygène ( $TaO_2$ ) pour limiter les éventuels déséquilibres entre ces apports tissulaires en oxygène et les besoins métaboliques. En effet, les risques de dysoxie tissulaire sont élevés au cours du choc septique du fait d'une altération du transport artériel en oxygène survenant alors que les besoins métaboliques sont augmentés par la réponse inflammatoire et que les capacités d'extraction en oxygène sont altérées.

## **1. ATTEINTE CARDIOCIRCULATOIRE AU COURS DU SEPSIS**

L'atteinte cardiocirculatoire liée au sepsis résulte d'une interaction complexe entre l'agression bactérienne, des altérations de l'oxygénation tissulaire et une réponse inflammatoire exacerbée. Cette atteinte cardiocirculatoire se caractérise par une dysfonction vasculaire périphérique associée à une dysfonction myocardique qui réalise une insuffisance circulatoire distributive.

Au niveau du site de l'infection, l'agression bactérienne provoque des altérations cellulaires, en particulier au niveau des cellules endothéliales, avec en réponse une activation des différents médiateurs de l'inflammation responsable d'un syndrome inflammatoire systémique source d'élévation de la consommation d'oxygène. Très rapidement, le sepsis provoque des modifications de l'endothélium au niveau des veinules post-capillaires. Sous l'influence de l'endotoxine bactérienne, l'endothélium

exprime à sa surface des molécules d'adhésion leucocytaires (E-sélectine, ICAM-1, VCAM-1) [2] et des molécules au caractère anticoagulant ou profibrinolytique (protéine C, protéine S, antithrombine III et l'activateur tissulaire du plasminogène) [3]. Les poly-nucléaires stimulés par les cytokines pro-inflammatoires vont adhérer aux cellules endothéliales et produire des radicaux libres de l'oxygène responsables d'une part d'une destruction bactérienne et d'autre part de lésions endothéliales. Ces phénomènes micro-circulatoires d'adhésion cellulaire et de micro thromboses vont favoriser, par le biais d'occlusions vasculaires, l'hypoperfusion tissulaire. La diminution de la synthèse endothéliale de médiateurs vasodilatateurs, tels le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (PGI<sub>2</sub>), apparaît également participer aux altérations micro circulatoires initiales liées au sepsis [4]. Lors de la réponse inflammatoire systémique, la production de ces substances vasodilatatrices, par l'induction des enzymes NOSi et COX-2 au niveau des cellules endothéliales et musculaires, tente de compenser le déficit de ces substances au niveau du site infectieux. Mais, cette production de médiateurs vasodilatateurs contribue à une vasodilatation systémique et à une diminution de la réactivité vasculaire à la stimulation sympathique qui sont caractéristiques de la phase hyperdynamique du choc septique [5, 6]. Si le profil hémodynamique du choc septique non réanimé est un profil hémodynamique hypokinétique associant une pression artérielle basse, un débit cardiaque bas et des résistances vasculaires inchangées, celui du choc septique réanimé après administration d'un remplissage vasculaire est un profil hémodynamique hyperkinétique avec une baisse de la pression artérielle, une augmentation du débit cardiaque et une baisse des résistances vasculaires [7, 8].

Les altérations fonctionnelles de l'endothélium vont également conduire à une augmentation de la perméabilité micro-circulatoire. En effet, les cellules endothéliales, normalement adjacentes au sein du vaisseau, sous l'influence du sepsis se contractent et des espaces intercellulaires apparaissent et laissent diffuser les macromolécules avec une altération des pressions oncotiques de part et d'autre de la paroi vasculaire. Cette augmentation de la perméabilité micro-circulatoire favorise la constitution d'œdèmes cellulaires et interstitiels qui d'une part contribuent au développement d'une hypoxie tissulaire par les potentiels troubles de la diffusion de l'oxygène qu'ils induisent et d'autre part conduisent à une hypovolémie. Dans un choc hémorragique ou cardiogénique, l'organisme face à une hypovolémie, répond par une stimulation sympathique qui induit une vasoconstriction au niveau des circulations musculo-cutanée, splanchnique et rénale permettant la redistribution d'un transport artériel en oxygène vers les circulations prioritaires que sont la circulation coronarienne et la circulation cérébrale. La limitation des débits musculo-cutanés, splanchnique et rénal s'accompagne d'une élévation de l'extraction en oxygène au niveau de ces territoires afin de maintenir au mieux un apport tissulaire en oxygène. De plus, au niveau de la circulation splanchnique, la vasoconstriction artériolaire secondaire à la stimulation sympathique et les propriétés visco-élastiques veineuses induisent une augmentation du retour veineux grâce à une mobilisation du volume sanguin contenu dans le système capacitif splanchnique («unstressed volume»). Dans le choc septique, l'altération de la réponse sympathique limite la réponse de l'organisme à l'hypovolémie. En effet, l'altération de la redistribution du transport artériel en oxygène entre les circulations pénalise les circulations à faible réserve d'extraction (circulation coronarienne) et la moindre capacité de mobilisation volémique à partir du territoire capacitif splanchnique rend le patient septique plus dépendant d'une expansion volémique que le patient hémorragique ou cardiogénique pour un même niveau d'hypovolémie. La moindre capacité à redistribuer le débit sanguin, les phénomènes d'occlusions vasculaires et les altérations du

métabolisme cellulaire contribuent à l'altération de l'extraction de l'oxygène caractéristique du sepsis.

Dans ce contexte de réponse inflammatoire systémique, pour maintenir une pression artérielle, et donc une pression de perfusion tissulaire, si la précharge est restaurée, le débit cardiaque du patient septique va augmenter. Un cœur normal est capable de compenser une diminution de la précharge par une augmentation dans des proportions équivalentes de son débit. Mais, cette capacité d'augmentation compensatrice du débit cardiaque est altérée au cours du sepsis et l'augmentation du débit cardiaque n'est pas suffisante pour maintenir la pression artérielle [9]. Les mécanismes de cette dysfonction myocardique restent discutés. Des modifications des mouvements calciques au sein du myocyte ont été rapportées dans le choc endotoxinique [10]. L'hypothèse d'une responsabilité du NO dans la dysfonction myocardique a été largement évoqué, mais demeure actuellement source de discussion [11]. La dysfonction myocardique est une dysfonction systolique [12] et diastolique [13, 14]. Une dilatation ventriculaire, sans augmentation de la pression télédiastolique, a été décrite après expansion volémique [15]. Cette dilatation serait, pour Parker et al. [15], un facteur de bon pronostic, en permettant une meilleure adaptation cardiaque, grâce au mécanisme de Frank-Starling, à la dépression systolique induite par le sepsis.

## **2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE HEMODYNAMIQUE DE LA DEFAILLANCE CARDIOVASCULAIRE DU CHOC SEPTIQUE**

L'objectif hémodynamique thérapeutique à atteindre dans le traitement hémodynamique de la défaillance cardiovasculaire du choc septique est de restaurer un  $TaO_2$  tant au niveau de la circulation systémique, qu'au niveau des circulations régionales afin de limiter les risques de dysoxie préjudiciable pour la fonction de l'organe. Pour restaurer une  $TaO_2$  tissulaire, il convient de restaurer un débit et donc une pression de perfusion et de s'assurer d'une concentration artérielle en oxygène satisfaisante. La pression motrice de la perfusion est représentée, au niveau systémique, par la pression artérielle moyenne (PAM).

Généralement, à la phase initiale de la prise en charge du choc septique, la pression artérielle est, avec la fréquence cardiaque, le seul élément dont on dispose. L'urgence est d'éviter une hypoperfusion prolongée dans un territoire vasculaire. Il convient donc, de débiter sans retard le traitement hémodynamique de la défaillance cardiovasculaire du choc septique en se guidant initialement sur la pression artérielle. Une fois la stratégie thérapeutique débutée, un monitoring du débit cardiaque est mis en place.

L'expansion volémique est la première intervention thérapeutique à visée hémodynamique. Elle tente de compenser l'hypovolémie induite par les troubles de la perméabilité micro-circulatoire et de restaurer un retour veineux vers le cœur permettant une élévation du débit cardiaque avec une élévation de la pression artérielle. Le recours aux catécholamines vasopressives n'est préconisé que lorsque l'expansion volémique ne parvient pas à rétablir une pression artérielle suffisante.

En effet, limiter le traitement hémodynamique à une expansion volémique, reviendrait à ne traiter qu'une conséquence du choc septique, c'est-à-dire à ne tenir compte que des troubles de la perméabilité de la micro-circulation et de l'hypovolémie secondaire sans considérer la vasoplégie et la diminution de réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs. Le risque d'une expansion volémique isolée est d'avoir à réaliser un remplissage vasculaire plus important pour restaurer une volémie et un retour veineux que celui qui est nécessaire si la vasoplégie est corrigée, même partiellement, par l'utilisation d'un vasopresseur. Ce «sur-remplissage» peut aggraver les œdèmes des cellules

endothéliales et les œdèmes interstitiels tissulaires et pulmonaires avec un risque de limiter la diffusion tissulaire de l'oxygène par diminution du réseau capillaire (diminution des lumières capillaires et compression extrinsèque des capillaires par l'œdème interstitiel) et augmentation des distances intercapillaires [16]. De plus une expansion volémique isolée ne parviendra à restaurer une pression artérielle chez un patient septique qu'au prix d'une élévation importante du débit cardiaque et on peut s'interroger sur le bien fondé d'une augmentation du travail cardiaque et de la demande métabolique de l'organisme dans ce contexte de choc septique où il existe un risque important d'aggraver une inadéquation entre les apports et la demande en oxygène et donc un risque d'ischémie myocardique [17].

Il apparaît donc prudent de corriger précocement la vasoplégie induite par le sepsis. Une correction même partielle de la vasoplégie permet une restauration plus rapide du retour veineux d'une part par la moindre expansion volémique nécessaire et d'autre part par la mobilisation du pool veineux capacitif splanchnique. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la moindre réactivité vasculaire aux vasoconstricteurs limite la mobilisation du volume sanguin veineux contenu dans le territoire splanchnique et réduit la participation de ce territoire à la compensation de l'hypovolémie. Une stimulation  $\alpha$  par des catécholamines exogènes provoque une vasoconstriction artériolaire et une diminution de la pression intramurale veineuse provoquent un retour de la veine sur elle-même et une chasse de sang vers la veine cave et le cœur droit.

Il est recommandé de conclure à l'échec de l'expansion volémique après l'absence d'efficacité de deux épreuves successives de remplissage (2 fois 500 mL de colloïde chez l'adulte en 20 min) [18]. Bien évidemment, si l'état du patient est d'emblée très altéré, le traitement par une catécholamine doit être débuté avec le remplissage.

L'effet recherché avec l'utilisation d'une catécholamine est un effet vasopresseur, par conséquent un effet a-adrénergique. Dans cette optique, les différentes catécholamines utilisables sont : la dopamine à des doses vasopressives ( $> 8$  à  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), la noradrénaline et l'adrénaline. La noradrénaline apparaît être la catécholamine de premier choix dans cette indication. En effet, c'est un agent a-agoniste puissant qui permet une restauration rapide et efficace de la pression artérielle. La noradrénaline est principalement un a-agoniste avec des effets  $\beta$ -adrénergiques moindres. Martin et al. [19] ont montré que la noradrénaline était très nettement supérieure à la dopamine (même à des doses de dopamine supérieures à  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) pour améliorer la pression artérielle moyenne chez des patients en choc septique. Dans cette étude, une restauration de la pression artérielle moyenne était observée chez seulement 31 % des patients sous dopamine, alors que chez les 11 patients réfractaires à la dopamine, 10 ont répondu favorablement à la noradrénaline. Il est important de remarquer que dans le cas d'un état vasoplégique, comme celui existant lors d'un choc septique, les effets de la dopamine sur la pression artérielle, même à des doses élevées, sont plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'un effet vasopresseur [20]. Ceci explique sans doute pourquoi la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer la pression artérielle dans ces états vasoplégiques. Cependant, lors de l'administration de noradrénaline, il existe un risque théorique de diminution du débit cardiaque par élévation de la post-charge. Ceci impose de contrôler le retentissement de la noradrénaline sur le débit cardiaque et/ou la fonction cardiaque et d'en ajuster la posologie en conséquence, voire d'associer à la noradrénaline de la dobutamine. Pendant longtemps, l'emploi de la noradrénaline dans le traitement du choc septique a été limité par la crainte d'effets presseurs excessifs pouvant provoquer des ischémies localisées au niveau des organes. Mais, si on prend l'exemple de la circulation splanchnique, les effets de la noradrénaline chez

les patients septiques apparaissent dénués d'effets délétères [21, 22]. Au niveau de la circulation rénale, l'administration de noradrénaline améliore significativement la pression de perfusion rénale et la fraction filtrée (effet prédominant sur l'artériole efférente) [23, 24]. Ainsi, chez les patients en choc septique, la noradrénaline peut être recommandée en première intention en raison d'une efficacité plus fréquente que celle de la dopamine sur la PAM.

Il n'existe aucun consensus sur le niveau optimal de PAM à atteindre. Les études expérimentales animales suggèrent qu'au-dessous d'une PAM < 60 mmHg la vasodilatation secondaire à l'autorégulation de la circulation coronaire et cérébrale est maximale et qu'au-dessous de cette valeur de PAM le débit au sein de ces circulations est compromis [25]. Il conviendrait donc de maintenir la PAM, au-dessus de la limite inférieure d'autorégulation des principaux organes. Mais, le sepsis peut par lui-même modifier la régulation des débits au sein des organes. La plupart des auteurs s'accordent sur un chiffre de PAM à atteindre supérieur à 60 mmHg (pression artérielle systolique > 90 mmHg). Par ailleurs, essayer d'obtenir une PAM > 80 mmHg, ne paraît pas souhaitable. En effet, une trop forte élévation de la pression hydrostatique au niveau micro-circulatoire contribue à favoriser l'œdème interstitiel [26]. Enfin, le but du traitement vasopresseur est de compenser la vasodilatation induite par le sepsis, non de dépasser ce but et éventuellement d'augmenter la post-charge et le travail d'un ventricule gauche dont la fonction est altérée. Il paraît donc raisonnable de proposer un but de PAM compris entre 60 et 70 mmHg. Un monitoring précis de la pression artérielle est donc indispensable. Il ne peut être obtenu que de façon invasive.

Une fois ce but de PAM atteint, il faut guider son expansion volémique sur des index de précharge, de débit et/ou d'oxygénation. Les index de précharge peuvent être l'analyse des variations respiratoires de la pression artérielle systolique ou pulsée [27, 28] et/ou la surface télédiastolique du ventricule gauche évaluée par échocardiographie. Un index cardiaque peut être obtenu par un cathétérisme artériel pulmonaire ou par échocardiographie ou par doppler œsophagien [29]. On cherchera à obtenir un index cardiaque compris entre 3,5 et 4 L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup>. La stratégie de «maximalisation» aveugle du TaO<sub>2</sub> systémique à des valeurs supérieures à 600 L.min<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> a fait la preuve de son inefficacité, voire de sa nocivité, sur le pronostic des patients [30, 31].

Les critères de restauration d'un transport artériel en oxygène adéquat à la consommation d'oxygène manquent encore cruellement. Concernant les paramètres d'oxygénation globaux, une saturation veineuse en O<sub>2</sub> ≥ 65 ou 70 % sera en faveur d'une absence d'un déséquilibre global majeur entre le transport artériel systémique en oxygène et la consommation globale d'oxygène. Même si une augmentation du taux de lactate sanguin au cours du choc septique peut être plurifactorielle (reflet d'un métabolisme anaérobie, secondaire à une hypoperfusion, secondaire à une production accrue de pyruvate et/ou défaut d'élimination hépatique), la régression d'une hyperlactatémie demeure actuellement le meilleur indice pronostique [32]. Au niveau des circulations régionales, certes, la correction d'une confusion mentale, le réchauffement des extrémités et la reprise d'une diurèse satisfaisante (> 0,5 mL.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) sont probablement de bons indices d'amélioration de la perfusion de ces organes, mais ces indices restent limités pour monitorer finement l'adéquation du traitement sur l'oxygénation tissulaire. Au niveau de la circulation splanchnique, l'absence d'hypoperfusion de la muqueuse gastro-intestinale, classiquement circulation à haut risque d'hypoperfusion au cours des états de choc, peut être contrôlée par la méthode de la tonométrie [33].

## CONCLUSION

L'objectif hémodynamique thérapeutique à atteindre dans le traitement hémodynamique de la défaillance cardiovasculaire du choc septique est de restaurer un  $TaO_2$  systémique et régional. Pour atteindre ce but, le premier objectif est de restaurer une PAM comprise entre 60 et 70 mmHg. L'expansion volémique initiale doit être titrée. Une absence de restauration de la PAM après expansion volémique impose le recours aux catécholamines vasopressives. La noradrénaline est supérieure à la dopamine pour améliorer la pression artérielle moyenne. De plus l'utilisation de la dopamine peut être limitée par l'apparition d'une tachycardie. Une fois le but de PAM atteint, il faut guider l'expansion volémique ultérieure sur des index de précharge, de débit et/ou d'oxygénation tissulaire. On cherchera à obtenir un index cardiaque compris entre 3,5 et 4  $L \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ . Une évaluation régulière de la volémie sera effectuée pour ne pas méconnaître une hypovolémie persistante.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55
- [2] Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-101
- [3] Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McRae KR, Hug BA, Schmidt AM, Stern DM. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61
- [4] Cobb JP, Danner RL. Nitric oxide and septic shock. *JAMA* 1996;275:1192-6
- [5] Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998;6:130-138
- [6] Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parratt JR, Stoclet JC. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:H1038-H43
- [7] Carroll G, Snyder J. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgus monkey. *Am J Physiol* 1982;243:R131-141
- [8] Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, Beloucif S, Teisseire B, Payen D. Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading. *Intensive Care Med* 1998;24:959-66
- [9] Muller-Werdan U, Reithmann C, Werden K. Cytokines and the heart: molecular mechanisms of septic cardiomyopathy. New York, Landes, 1996
- [10] Hung J, Lew WYW. Cellular mechanisms of endotoxin-induced myocardial depression in rabbits. *Circ Res* 1993;73:125-34
- [11] Grocott-Mason RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998;24:286-95
- [12] Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al. Septic shock in humans: advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242
- [13] Piper RD, Li FY, Myers ML, Sibbald WJ. Structure-function relationships in the septic rat heart. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1473-82
- [14] Poelaert J, Declercq C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997;23:553-60
- [15] Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhemer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors of septic shock. *J Crit Care* 1989;4:19-25
- [16] Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94:2077-2083

- [17] Vallet B, Chopin C, Curtis SE. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993;21:1868-1875
- [18] Utilisation des catécholamines au cours du choc septique. XVe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. *Réan Urg* 1996;5:441-450
- [19] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826-1831
- [20] Hannemann L, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med*, 1995;23:1962-1970
- [21] Levy B, Bollarett PE, Charpentier C, Mace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Lacan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock. A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-287
- [22] Duranteau J, Sitbon P, Téoul JL, Anguel N, Richard C, Samii K. Effects of epinephrine, norepinephrine or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:893-900
- [23] Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426-429
- [24] Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282-285
- [25] Driscoll TE, Moir TW, Eckstein RW. Autoregulation and coronary blood flow: effect of interarterial pressure gradients. *Circ Res* 1964;15:103-111
- [26] Rackow EC, Astiz ME, Schumer W et al. Lung and muscle water after crystalloid and colloid infusion in septic rats: effects on oxygen delivery and metabolism. *J Lab Clin Med* 1989;113:184-189
- [27] Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313-1321
- [28] Michard F, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:935-939
- [29] Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomized controlled trial. *BMJ* 1997;315:909-912
- [30] 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;330:1717-22
- [31] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32
- [32] Bakker J, Coffemils M, Leon M. Blood lactates are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1992; 99:956-962
- [33] Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, San Roman E, Dorfman B, Shottlender J, Giniger R. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-199