



La importancia de la determinación de la deuda de oxígeno en el perioperatorio

The importance of oxygen debt determination in the perioperative period

Dr. Pastor Luna-Ortiz,* Dra. Nora Bernal-Ríos,[‡]

Dra. Daniela Beatriz Vázquez-Hernández,[‡]

Dr. Roberto Romero-López,[‡] Dr. Martín Martínez-Rosas[§]

Citar como: Luna-Ortiz P, Bernal-Ríos N, Vázquez-Hernández DB, Romero-López R, Martínez-Rosas M. La importancia de la determinación de la deuda de oxígeno en el perioperatorio. Rev Mex Anestesiología. 2023; 46 (1): 46-55. <https://dx.doi.org/10.35366/108622>

RESUMEN. El fenómeno de la deuda de oxígeno (dO_2) descrito hace varias décadas en el contexto del ejercicio físico se ha incorporado progresivamente al terreno de la medicina. En particular se ha utilizado durante los cambios hemodinámicos producidos por la cirugía y la anestesia en los pacientes de alto riesgo. La dO_2 se definió como el aumento en la cantidad de oxígeno consumida por el organismo inmediatamente después de realizar un ejercicio físico hasta que el consumo se normaliza nuevamente. En el perioperatorio se llega a producir cuando se presenta un desbalance entre la oferta (DO_2) y la demanda de oxígeno (VO_2) que lleva a hipoxia tisular. El grado de la dO_2 tisular se ha relacionado directamente con la falla de órganos múltiples y morbilidad perioperatoria. A pesar de los avances en la medicina, aún no es posible prevenir o disminuir la dO_2 con la administración de líquidos o con el uso de agentes vasoactivos. Por lo que un retardo o manejo inadecuado de la hemodinámica perioperatoria producirá hipoperfusión e hipoxia tisular afectando los resultados de la cirugía. El conocimiento y la valoración de la dO_2 es esencial durante la anestesia del paciente de alto riesgo. Para lograr este objetivo se requiere del uso de índices adecuados que permitan detectar y cuantificar la hipoperfusión tisular y el desbalance entre la DO_2 y la VO_2 . En esta revisión se presentan los conceptos fundamentales de la dO_2 , su mecanismo, detección y cuantificación; además de las intervenciones para evitarla o disminuirla y las recomendaciones para los anestesiólogos con el fin de asegurar mejores resultados en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo.

ABSTRACT. The phenomenon of oxygen debt (dO_2) described several decades ago in the context of physical exercise has been incorporated into medicine, particularly during the hemodynamic changes produced by surgery and anesthesia in high-risk patients. dO_2 is defined as the increase in the amount of oxygen consumed by the body immediately after physical exercise until O_2 consumption returns to normal. In the perioperative period, an imbalance between oxygen supply (DO_2) and demand (VO_2) could generate dO_2 . The degree of tissue dO_2 has been directly related to multiple organ failure and perioperative morbidity. Despite advances in medicine, it is not yet possible to prevent or lower the dO_2 with fluid administration or vasoactive agents. Delay or inadequate management of hemodynamics could produce tissue hypoperfusion and hypoxia, affecting surgery outcomes. Knowledge and assessing dO_2 during perioperative are essential during anesthesia for high-risk patients. Adequate indices are required to detect and quantify tissue hypoperfusion and the imbalance between DO_2 and VO_2 during anesthesia. This review presents the mechanism, detection, and quantification of dO_2 . In addition to interventions to avoid or reduce dO_2 and recommendations for anesthesiologists to ensure better results in high-risk surgical patients.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la deuda de oxígeno (dO_2) se describió en el contexto del ejercicio físico hace varias décadas^(1,2). Este concepto progresivamente se ha incorporado al terreno de la medicina, en particular durante los cambios hemodinámicos producidos por la cirugía y la anestesia en los pacientes de alto

riesgo⁽³⁻⁵⁾. La dO_2 se define como el aumento en la cantidad de oxígeno (O_2) consumida por el organismo inmediatamente después de realizar un ejercicio físico hasta que el consumo de O_2 se normaliza nuevamente^(1,2). El grado de la dO_2 depende de la intensidad, la duración y el tipo de ejercicio. La dO_2 refleja la regulación de la perfusión sanguínea a los tejidos en función del metabolismo energético celular. En el período

Palabras clave:

deuda de oxígeno, oferta de oxígeno, demanda de oxígeno, hipoxia tisular, daño tisular, terapia dirigida por metas.

Keywords:

oxygen debt, oxygen delivery, oxygen demand, tissue hypoxia, organ damage, goal-directed therapy.

* Departamento de Farmacología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». México.

[‡] Departamento de Anestesiología. American British Cowdray Hospital. México.

[§] Departamento de Fisiología. Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez». México.

Correspondencia:

Dr. Martín Martínez-Rosas
Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», Departamento de Fisiología. Juan Badiano 1, Belisario Domínguez Secc. 16, Tlalpan, 14080, CDMX.
E-mail: martin.martinez@cardiologia.org.mx

Recibido: 08-07-2022

Aceptado: 04-10-2022

de recuperación, el cuerpo «paga» su dO_2 consumiendo una cantidad de O_2 mayor que la que normalmente necesita en reposo. La dO_2 además de presentarse en condiciones fisiológicas durante la actividad física, ocurre también durante los procedimientos de cirugía mayor en los que se pueden generar condiciones que la producen⁽³⁻⁶⁾.

La importancia de mantener una adecuada perfusión tisular durante el perioperatorio se ha reconocido desde hace muchos años, particularmente en los pacientes de alto riesgo. En la actualidad es claro que la inestabilidad hemodinámica en el perioperatorio puede producir hipoperfusión tisular e hipoxia celular que lleva a consecuencias graves. El grado de la dO_2 tisular se ha relacionado con la falla de órganos múltiples y morbilidad perioperatoria⁽³⁻⁵⁾. A pesar de los avances en la medicina, aún no es posible prevenir o disminuir la dO_2 con la administración de líquidos o con el uso de agentes vasoactivos. Por lo que un retardo o manejo inadecuado de la hemodinámica perioperatoria producirá hipoperfusión e hipoxia tisular afectando los desenlaces de la cirugía⁽⁴⁻⁶⁾. El conocimiento y la valoración de la dO_2 en el perioperatorio es esencial durante la anestesia del paciente de alto riesgo. Para lograr este objetivo se requiere del uso de índices adecuados que permitan detectar y cuantificar la hipoperfusión tisular y el desbalance entre la oferta (DO_2) y la demanda de oxígeno (VO_2)⁽⁷⁾. Los parámetros convencionales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial media, el estado mental y el gasto urinario son signos importantes que ayudan a evaluar una perfusión tisular disminuida; sin embargo, la valoración adecuada durante la anestesia necesita una monitorización hemodinámica avanzada que incluya todos los criterios de hipoperfusión tisular. La lista general de estos criterios sería: a) la presión arterial sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg (o disminución $\geq 20\%$ del control), b) gasto urinario < 0.5 mL/kg/min por más de dos horas, c) aumento en la frecuencia cardíaca $\geq 10\%$ del control, d) presencia de piel moteada y, e) hiperlactatemia (> 2 mmol/L)⁽⁷⁾. A esta lista habría que adicionar las estrategias más recientes que incluyen parámetros que permiten una mejor valoración de la hemodinámica en el perioperatorio.

En esta revisión se presentan los conceptos fundamentales de la dO_2 , su mecanismo, detección y cuantificación, además de las intervenciones para evitarla o disminuirla y las recomendaciones para los anestesiólogos con el fin de asegurar mejores resultados en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo.

FISIOLOGÍA DE LA DEUDA DE OXÍGENO

La primera descripción de este fenómeno fue realizada en 1913 por Krogh y Lindhard⁽¹⁾, quienes midieron el consumo de O_2 , los cambios en la ventilación, el CO_2 alveolar y el cociente respiratorio en sujetos entrenados sometidos a es-

fuerzo físico súbito reportando los cambios en la captación de O_2 antes, durante y después del esfuerzo. En 1919 August Krogh describió la adaptación de la perfusión sanguínea en los músculos esqueléticos y otros órganos en función de la demanda. La descripción de la regulación de la perfusión tisular mediante la apertura y cierre de arteriolas y capilares le llevó a ganar el Premio Nobel de Medicina en 1920⁽⁸⁾. La teoría de la dO_2 fue desarrollada más ampliamente por Hill, Long y Lupton⁽⁹⁾ en 1924, basándose en las determinaciones de la mayor captación de O_2 durante la recuperación del ejercicio cuando se compara con el reposo. Estos autores encontraron una relación directa entre el aumento de la VO_2 en la recuperación y la duración del metabolismo anaeróbico durante el ejercicio. En 1988 Shoemaker y colaboradores⁽¹⁰⁾ publicaron un artículo seminal en el que describieron el concepto de la dO_2 y su relevancia para el desarrollo de complicaciones en el período postoperatorio. De acuerdo con este estudio, el trauma quirúrgico y el período posterior de la cicatrización se acoplan con un aumento en la VO_2 tisular⁽¹⁰⁾. Esto normalmente produce un incremento en el gasto cardíaco (GC) y disminución en las resistencias vasculares sistémicas con la finalidad de aumentar la DO_2 a los tejidos. El papel más importante del sistema cardiorrespiratorio es entregar una cantidad adecuada de O_2 (DO_2) a las células para satisfacer sus demandas metabólicas. Sin embargo, la oxigenación tisular depende del balance entre la DO_2 , la VO_2 y la captación por los tejidos^(7,10,11). En la **Figura 1** se presenta el equilibrio que debe existir entre estos tres factores para garantizar la oxigenación tisular adecuada, además de los indicadores de la perfusión tisular y las condiciones principales que influyen en este equilibrio.

La DO_2 se define como la cantidad de O_2 que transporta la sangre en un minuto. La DO_2 depende directamente del GC y del contenido total de O_2 en la sangre arterial (CaO_2) ($DO_2 = CaO_2 \times GC$). La determinación normalizada de la DO_2 por la superficie corporal del paciente se llama índice de la DO_2 normal (IDO_2) cuyo rango normal es de 500-600 mL de O_2 /min/m². Cuando el contenido de O_2 en la sangre arterial y/o el GC disminuyen, la DO_2 también disminuye y con cierta frecuencia se acompaña de un aumento en la VO_2 debido a la aparición de factores como el dolor, la agitación, la fiebre, etcétera (**Figura 1**).

En el reposo normal, la demanda metabólica de O_2 (VO_2) de todo el organismo no depende de la DO_2 (**Figura 2**). En la fase temprana de la disminución de la DO_2 , la regulación de la circulación por vasodilatación puede compensar en cierto grado el déficit de O_2 y hacer que el VO_2 permanezca estable. En condiciones donde continúa la disminución de la DO_2 como ocurriría en una hemorragia al disminuir el flujo sanguíneo, se presenta una compensación mediante mayor extracción de O_2 por parte del tejido a nivel capilar (**Figura 2**). Sin embargo, cuando la extracción adicional de O_2 no

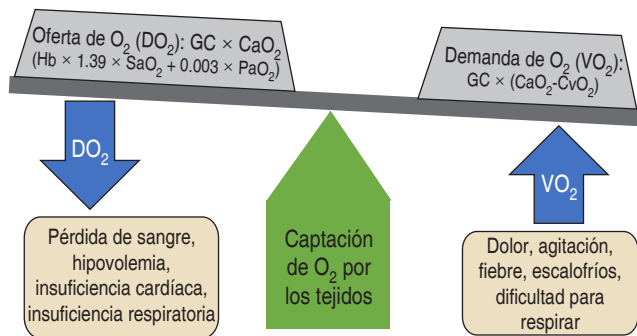


Figura 1: Equilibrio entre la oferta (DO₂) y la demanda de oxígeno (VO₂) y las condiciones que lo afectan.

Adaptada de: Molnar Z, et al.¹²

GC = gasto cardíaco. CaO₂ = contenido de oxígeno arterial. Hb = hemoglobina. SaO₂ = saturación de oxígeno arterial. PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial. CvO₂ = contenido de oxígeno venoso.

es suficiente para cumplir con las demandas metabólicas, es decir, cuando la DO₂ cae por debajo de la VO₂ tisular, se llega a un punto de inflexión llamado la «DO₂ crítica»⁽¹¹⁾. Este punto de inflexión representa la transición del metabolismo aeróbico al anaeróbico para obtener energía donde la VO₂ se hace directamente dependiente de la DO₂ (Figura 2). Esta transición metabólica mueve a los tejidos a un estado isquémico y aparece el déficit de O₂. Este déficit de O₂ acumulado en el tiempo es lo que establece la dO₂, la cual se manifiesta en diversos cambios: una disminución de la saturación venosa central de O₂ (ScvO₂) determinada en la aurícula derecha, el desarrollo de hiperlactatemia y acidosis metabólica⁽¹¹⁾. Los índices que indican la dO₂ por lo tanto son los niveles de lactato, el déficit de base y el nivel de extracción de O₂⁽¹²⁾.

CONDICIONES DE LA CIRUGÍA QUE PRODUCEN UNA DEUDA DE OXÍGENO

Durante los procedimientos de cirugía mayor existen tres factores de importancia que posiblemente generan una dO₂. 1) Factores relacionados al paciente como la disminución de la contractilidad cardíaca; 2) condiciones producidas por la cirugía como el sangrado-hipovolemia y 3) complicaciones relacionadas con la anestesia como la hipoxia, vasoplegia, hipovolemia, profundidad inadecuada de la anestesia. En estas condiciones, los mecanismos compensadores de oxigenación tisular no son suficientes para mantener la VO₂ de manera constante, por lo que deben tratarse las causas y las consecuencias del desbalance entre la DO₂ y la VO₂. El nivel del metabolismo anaeróbico puede detectarse por los altos niveles de lactato y acidosis metabólica⁽¹¹⁾. El principal objetivo de la reanimación mientras se corrige el balance DO₂/VO₂ es restablecer el metabolismo aeróbico para evitar o tratar la dO₂.

LA DOSIS LETAL DE LA DEUDA DE OXÍGENO

Crowell y Smith⁽¹³⁾ fueron los primeros en describir cuantitativamente el efecto de la dO₂ en términos de la dosis letal (DL). En estudios realizados en perros la dO₂ de 100 mL/kg o menos no fue letal. La DL50 (dosis suficiente para matar 50% de la población estudiada) fue de 120 mL/kg y la dO₂ de 140 mL/kg o más fue invariablemente fatal⁽¹³⁾. En la clínica existen parámetros que pueden dar una cuantificación de la dO₂, la cual se convierte en una condición esencial, en particular en los pacientes de alto riesgo como ya se mencionó.

EL GASTO CARDÍACO COMO DETERMINANTE DE LA PERFUSIÓN TISULAR

El balance entre la DO₂ y la VO₂ es pilar para valorar el grado de perfusión tisular y el desarrollo de la disfunción de órganos múltiples en condiciones que favorecen la dO₂⁽¹³⁻¹⁵⁾. En el estado estable, la VO₂ utiliza sólo 25% de la DO₂. En estados de choque, la VO₂ aumenta desproporionalmente con respecto a la DO₂ hasta pasar el umbral crítico donde la VO₂ pasa a ser dependiente de la DO₂ y se presenta el metabolismo anaeróbico como se describió en la Figura 2⁽¹³⁻¹⁵⁾. Debido a que la principal determinante de la DO₂ es el GC, la valoración de la mayoría de los pacientes y las estrategias de reanimación dependen de la optimización de este parámetro. La DO₂ determinada como el producto del GC por la CaO₂ es un indicador que se utiliza para valorar la oxigenación tisular^(15,16). Al llegar la sangre a los tejidos periféricos, el O₂ es liberado de la hemoglobina debido el efecto Bohr y difunde

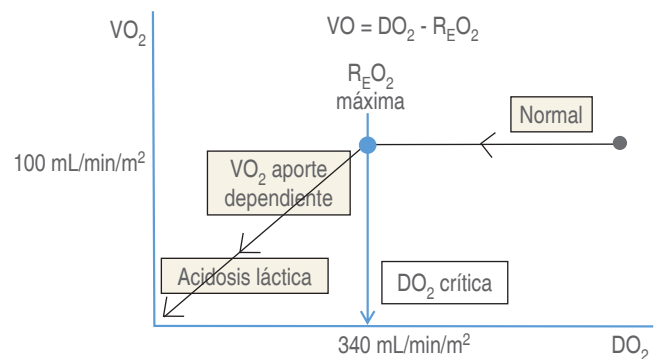


Figura 2: Relación entre la oferta (DO₂) y la demanda de oxígeno (VO₂) y la transición del metabolismo energético. El lado derecho de la curva muestra la relación independiente entre la DO₂ y la VO₂. En condiciones en las que la DO₂ disminuye por debajo de la DO₂ crítica (donde la tasa de extracción de O₂ es máxima: 340 mL/min/m²), la VO₂ pasa a ser dependiente de la DO₂. En estas condiciones se presenta el déficit de O₂ que lleva a un estado isquémico. La magnitud del déficit de O₂ explica la deuda de O₂. Adaptada de: Conte B, et al.⁽¹⁴⁾.

R_EO₂ = tasa de extracción de oxígeno.

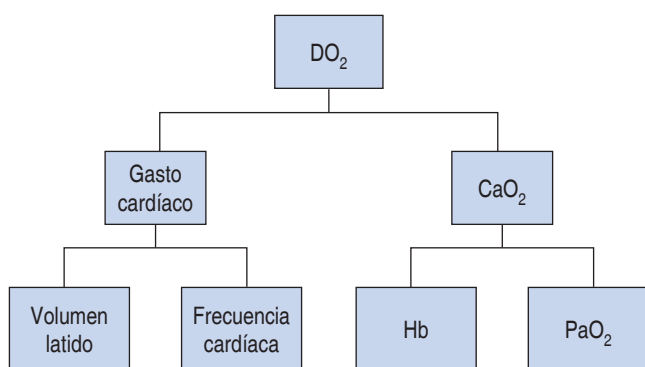
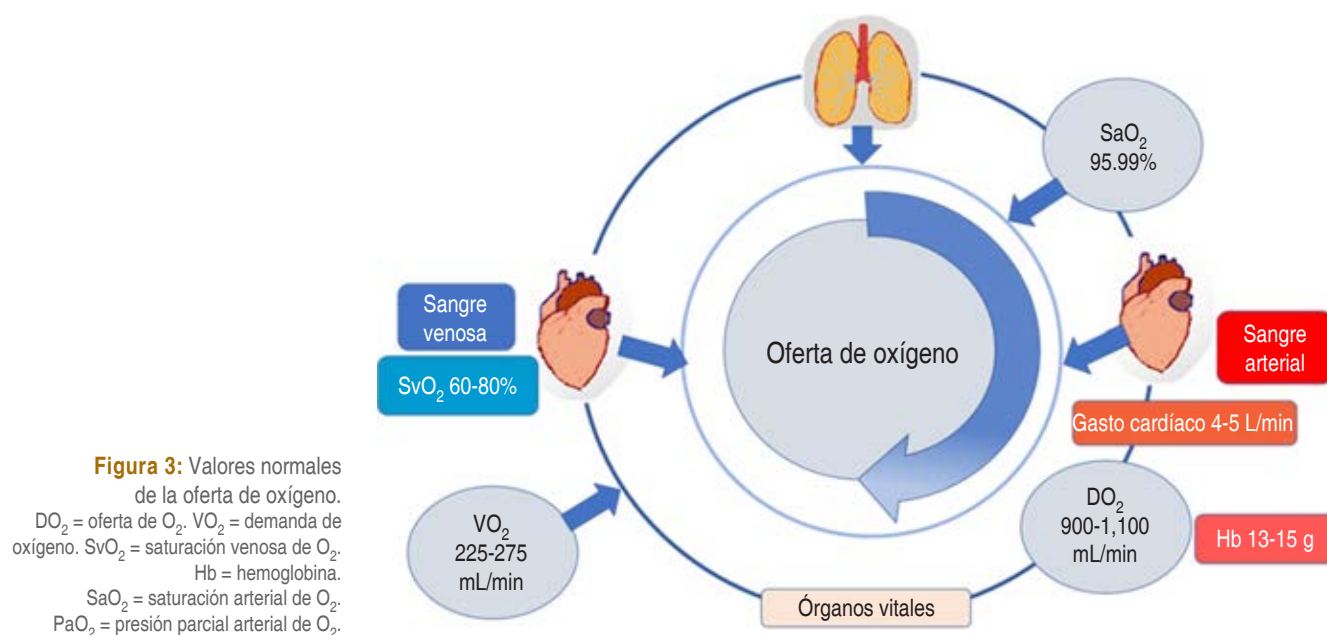


Figura 4: Determinantes de la oferta de O₂.

DO₂ = oferta de oxígeno. CaO₂ = contenido arterial de oxígeno. Hb = hemoglobina. PaO₂ = presión parcial de oxígeno arterial.

desde el sitio de mayor presión a otro de menor, es decir, del espacio intravascular al extravascular. Posteriormente ingresa a la célula y después a las mitocondrias donde este O₂ es utilizado en la producción de adenosín trifosfato (ATP) por la cadena respiratoria. Como se mencionó, la DO₂ es la cantidad de O₂ aportada a los tejidos en mL/min y el IDO₂, la cantidad de O₂ que se ofrece a los tejidos expresada como mL/min/m² de superficie corporal (Figuras 3 y 4).

En un estudio previo se estableció que en un hombre joven sano la DO₂ es de 1,200 mL/min y el valor indexado es de 666 mL/min/m²(10). La DO₂ a los tejidos se expresa mediante la siguiente fórmula:

$$DO_2 = GC \times CaO_2 \times 10$$

En la **Figura 4** se resumen las variables fisiológicas que determinan la DO₂.

CUANTIFICACIÓN DE LA DEMANDA DE OXÍGENO

La VO₂ puede calcularse mediante el principio de Fick invertido o mediante el análisis de gases durante la espiración con la siguiente fórmula: VO₂ = (contenido arterial de oxígeno-contenido venoso de O₂) × GC × 10(15). En condiciones normales la VO₂ está en 225-275 mL/min (Figura 3) y corregido para la superficie corporal, 120-150 mL/min/m². En condiciones normales de reposo, la DO₂ a los tejidos supera los requerimientos de éstos, por lo que la VO₂ no será dependiente de la entrega. Incluso la VO₂ no disminuye ante algunas reducciones de la entrega. La VO₂ disminuye particularmente en condiciones de hipotermia y anestesia. La hipotermia por abajo de 35 °C se asocia con trastornos de la coagulación debido a disminución de la actividad enzimática. Pero disminuciones más importantes en la oferta ocasionarán reducción del consumo, fase en la que se hace dependiente del aporte (Figura 2)(14,16,17).

En un estudio, considerado ahora clásico, el valor de la DO₂ crítica se estableció en 9 mL de O₂/kg o 333 mL de O₂/min/m²(17). Por otro lado, Lugo y colaboradores(18) estudiaron 20 pacientes de alto riesgo en cirugía no cardíaca y midieron la DO₂ crítica en el preoperatorio y perioperatorio. Los valores fueron de 375 y 390 mL de O₂/min/m² en los períodos preoperatorio e intraoperatorio respectivamente. La extracción de O₂ alcanzada al nivel de la DO₂ fue significativamente más baja (p < 0.01) durante el período intraoperatorio (31 ± 4.5%

versus $18 \pm 2.3\%$)⁽¹⁸⁾. Estos datos muestran que el período durante la anestesia puede estar asociado con una reducción de la capacidad tisular para extraer O_2 . Así, el perioperatorio representa una condición de alto riesgo de desarrollar dO_2 tisular en presencia de limitaciones de la DO_2 . La optimización temprana de la relación DO_2/VO_2 es una estrategia razonable para manejar estos pacientes y disminuir la morbilidad perioperatoria. Para corregir la dO_2 generada durante la anestesia se necesita aumentar la DO_2 en el postoperatorio. En este sentido, Shoemaker y colaboradores en 1992⁽⁶⁾ calcularon los IDO_2 preoperatorios y las complicaciones asociadas. Los pacientes que sobrevivieron sin complicaciones, presentaron el IDO_2 más alto de 586 ± 29 mL/min/m². En los pacientes que sobrevivieron, pero tuvieron complicaciones la media de IDO_2 fue de 503 ± 28 mL/min/m². Por último, en los que no sobrevivieron fue de 485 ± 27 mL/min/m² o menos. Este estudio muestra una clara relación entre la incidencia de complicaciones y la dO_2 perioperatoria. Con estas bases, el grupo del Dr. Shoemaker inició el desarrollo de la llamada «terapia hemodinámica dirigida por metas» (THDM) cuyo objetivo es mantener un IDO_2 en el postoperatorio de alrededor de 600 mL/min^(10,19).

CUANTIFICACIÓN DE LA SATURACIÓN VENOSA CENTRAL

La medición de la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO_2) y de la $SvcO_2$ se utiliza clínicamente para monitorizar la DO_2 sistémica proporcionando información del balance DO_2/VO_2 . Estas mediciones representan los mejores indicadores de la DO_2 y de la perfusión tisular. Un valor de $ScvO_2 < 60\%$ indica que la DO_2 no es adecuada. Por otro lado, la monitorización de la $SvcO_2$ y del nivel de lactato permitirá un manejo precoz de la dO_2 ⁽²⁰⁾. La SvO_2 se mide con un catéter de arteria pulmonar, mientras que la $SvcO_2$ con uno central idealmente colocado cerca de la aurícula derecha. Varios estudios clínicos han demostrado su utilidad en diferentes estados de choque, en cirugía mayor, trauma, insuficiencia cardíaca y en las maniobras de reanimación cardiopulmonar^(21,22).

LA TASA DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO (R_{EO_2})

Es la fracción liberada de O_2 desde la microcirculación y consumida por los tejidos. Esta fracción define el balance entre la DO_2 y la VO_2 . Este balance se expresa mediante una relación sencilla, $R_{EO_2} = VO_2/DO_2$. Para calcularla: $R_{EO_2} = CaO_2 - CvO_2/CaO_2$. El valor normal es de 0.2 a 0.3 (20-30%), es decir, que 20-30% del O_2 entregado a los capilares llega al interior de los tejidos. Esta fracción define el balance entre la DO_2 y la VO_2 en un tejido. Esta relación presenta diferencias entre los distintos tejidos (cardíaco $> 60\%$; hepático 45-55%; renal $< 15\%$)^(21,22).

UTILIDAD DE MEDIR EL NIVEL DE LACTATO

Una de las consecuencias de la hipoxia tisular es la producción de acidosis metabólica por acidosis láctica. La medición de los niveles de lactato es un buen indicador pronóstico. Sin embargo, hay que considerar que existen múltiples causas de hiperlactacidemia diferentes a la hipoxia tisular, especialmente en la sepsis (por ejemplo, la inactivación de la enzima piruvato deshidrogenasa, el aumento del ritmo de la glucólisis o la disminución del aclaramiento hepático de lactato)^(23,24). El lactato se forma por la reducción del piruvato por la enzima lactato deshidrogenasa en condiciones de anaerobiosis, siendo ésta la única vía para su producción, pero los niveles de lactato elevados en sangre se pueden deber tanto a un aumento de su producción como a una disminución en su depuración⁽²⁴⁾. El lactato se suma a los parámetros de monitoreo de la perfusión tisular, pero tiene algunas limitaciones, entre ellas, una débil especificidad y una sensibilidad relativamente baja cuando el estado de choque es muy pronunciado⁽²⁴⁾. La hiperlactatemia al no ser siempre el resultado de hipoxia tisular se ha clasificado en: hiperlactatemia tipo A: la que se produce por consecuencia de una disminución de la perfusión tisular. Hiperlactatemia tipo B: la que se produce por otras causas. La hiperlactatemia tipo B se subdivide en B1: causada por enfermedades subyacentes; B2: causada por medicamentos o intoxicación y B3: por errores innatos del metabolismo.

LA BRECHA DEL CO_2 VENOSO-ARTERIAL

Otro parámetro útil para valorar la dO_2 es la medición de la diferencia venosa-arterial de CO_2 o brecha del CO_2 venoarterial (ΔpCO_2). Al ser de fácil realización puede ser un marcador útil para la evaluación de la adecuada reanimación en estados de bajo flujo, además de usarse como predictor precoz de mortalidad en pacientes con choque circulatorio cuando el valor de la brecha de CO_2 al inicio es > 6 mmHg, la ΔpCO_2 venoarterial se calcula obteniendo simultáneamente muestras de sangre venosa de la cava superior y de sangre arterial para realizar el estudio de gasometría y posteriormente calcular la ΔpCO_2 ⁽²⁵⁻²⁷⁾. Existen condiciones descritas desde hace más de 30 años, en las cuales se presenta aumento de CO_2 , por ejemplo, durante el paro cardíaco⁽²⁸⁾ y durante la reanimación cardiopulmonar⁽²⁹⁾. Además, se ha reportado un incremento de la ΔpCO_2 en diferentes estados de flujo bajo. El metabolismo anaeróbico causa dO_2 , con acidosis metabólica por aumento en la producción de ácido láctico⁽³⁰⁻³²⁾. Los iones hidrógeno producidos en exceso son amortiguados por el bicarbonato presente en las células y este proceso genera aumento en los niveles de CO_2 ⁽³²⁻³⁴⁾.

EL DÉFICIT DE BASE

El déficit de base se define como la cantidad de base requerida o de ácido fuerte necesario para regresar el pH

sanguíneo a un valor de 7.40 a 37 °C y a una PaCO_2 de 40 mmHg. Es un índice mucho más sensible para identificar hipoperfusión tisular comparado con el valor de pH y los niveles de bicarbonato.

El déficit de base (DB) fue introducido por Ole Siggaard-Andersen en 1950 con la idea de cuantificar el componente no-respiratorio en el imbalance ácido-base⁽³⁵⁾.

Para calcular la base exceso se tiene la siguiente fórmula:
 $\text{Base exceso} = 0.93 \times ([\text{HCO}_3^-] - 24.4 + 14.8 \times (\text{pH} - 7.4))$
 El déficit de base normal se da con valores entre ± 2 mEq/L.

PAPEL DE LA MICROCIRCULACIÓN

Además de restaurar los índices macrohemodinámicos, el objetivo más importante es normalizar la DO_2 en la microcirculación, especialmente cuando están presentes los signos de hipoxia tisular, como en el caso de aumento del lactato, incremento en el CO_2 , una ScvO_2 baja y cuando existe falla de órganos múltiples. La microcirculación está severamente comprometida durante diversas condiciones patológicas que con frecuencia enfrenta el anestesiólogo. Por otro lado, existen evidencias de que los agentes anestésicos pueden intrínsecamente alterar la microcirculación en diferentes regiones del cuerpo. Existen evidencias en relación con la alteración de la microcirculación en los pacientes en estado crítico, principalmente en el choque séptico⁽³⁶⁾. La alteración de las funciones del endotelio vascular que se produce por la degradación de las capas del glicocálix⁽³⁷⁾ y por la interacción de células endoteliales patológicas⁽³⁸⁾, puede desarrollar una condición llamada «choque microcirculatorio» que puede definirse como una falla de la microcirculación para mantener la perfusión tisular y la oxigenación a pesar de una hemodinámica sistémica normal⁽³⁹⁾, lo cual también se ha llamado «pérdida de la coherencia hemodinámica».

Algunos fármacos vasoactivos pueden optimizar la perfusión en la microcirculación, la dobutamina mejora la perfusión capilar, independiente de los parámetros macrohemodinámicos⁽⁴⁰⁾. Aunque la disminución en los niveles de lactato correlaciona con mejoría en la microcirculación, no es un marcador específico de mejoría de ésta, por lo que se deben considerar otras estrategias de cuantificación.

LA COHERENCIA HEMODINÁMICA

En condiciones de inflamación e infección, que con frecuencia acompañan los estados de choque, la regulación vascular y los mecanismos compensatorios que se necesitan para mantener la coherencia hemodinámica se pierden y la circulación regional y la microcirculación siguen en estado de choque^(41,42). Se han identificado cuatro tipos de alteraciones microcirculatorias en la pérdida de la coherencia hemodinámica:

Tipo 1: flujo microcirculatorio heterogéneo.

Tipo 2: densidad capilar reducida inducida por hemodilución y anemia.

Tipo 3: disminución del flujo microcirculatorio causado por vasoconstricción o *tamponade*.

Tipo 4: edema tisular.

Cada una de estas alteraciones resulta en limitación de la entrega de O_2 a las células de los tejidos a pesar de la presencia de las variables hemodinámicas sistémicas normales⁽⁴²⁾.

ÍNDICE DE PERFUSIÓN PERIFÉRICA

El índice de perfusión periférica (IPP) representa la relación entre el componente pulsátil y el no pulsátil de la luz de la oximetría de pulso. El flujo pulsátil (arterial) es la única porción afectada por la vasoconstricción y la vasodilatación. El IPP ha sido considerado como una medida numérica no invasiva de la perfusión periférica, el IPP disminuye en estados de hipoperfusión debido a la disminución en el componente pulsátil en la cual se presenta un componente no pulsátil constante de flujo sanguíneo. En los pacientes de alto riesgo el IPP menor de 1.4 es un marcador de hipoperfusión; también un IPP menor de 0.6 es factor independiente de mortalidad a 30 días⁽⁴³⁾.

EVITAR LA DEUDA DE OXÍGENO EN EL PERIOPERATORIO

Para mejorar la DO_2 se han propuesto varios métodos: reanimación con líquidos, terapia con O_2 , la transfusión de sangre y el uso de fármacos, entre otros. Sin embargo, cada una de las posibles medidas terapéuticas puede tener efectos adversos y se pueden considerar «espada de doble filo». Por lo tanto, para evitar complicaciones en el perioperatorio se debe usar la THDM propuesta por Shoemaker^(10,19). El concepto de dO_2 ha motivado a algunos autores a recomendar una conducta terapéutica destinada a mantener altos valores de disponibilidad de O_2 y de la DO_2 a los tejidos para tratar de prevenir la aparición de dicha deuda y el síndrome de falla orgánica múltiple consecuente, en particular en pacientes en choque o con riesgo de padecerlo, con sepsis grave, en anestias prolongadas, en el postoperatorio de pacientes de alto riesgo y en los casos de disfunción de órganos. En tal sentido, como ya se mencionó, se ha propuesto mantener la DO_2 por encima de 600 mL/min/m² y la VO_2 por encima de 170 mL/min/m²^(10,19). Esta metodología ha comprobado una disminución en la mortalidad en algunos grupos de pacientes. Los pacientes que mejoran su morbilidad cuando se alcanzan los objetivos terapéuticos precedentes son aquéllos en los que durante el perioperatorio se logra aumentar la DO_2 , impidiendo así la aparición de la dO_2 ⁽⁴²⁻⁴⁷⁾.

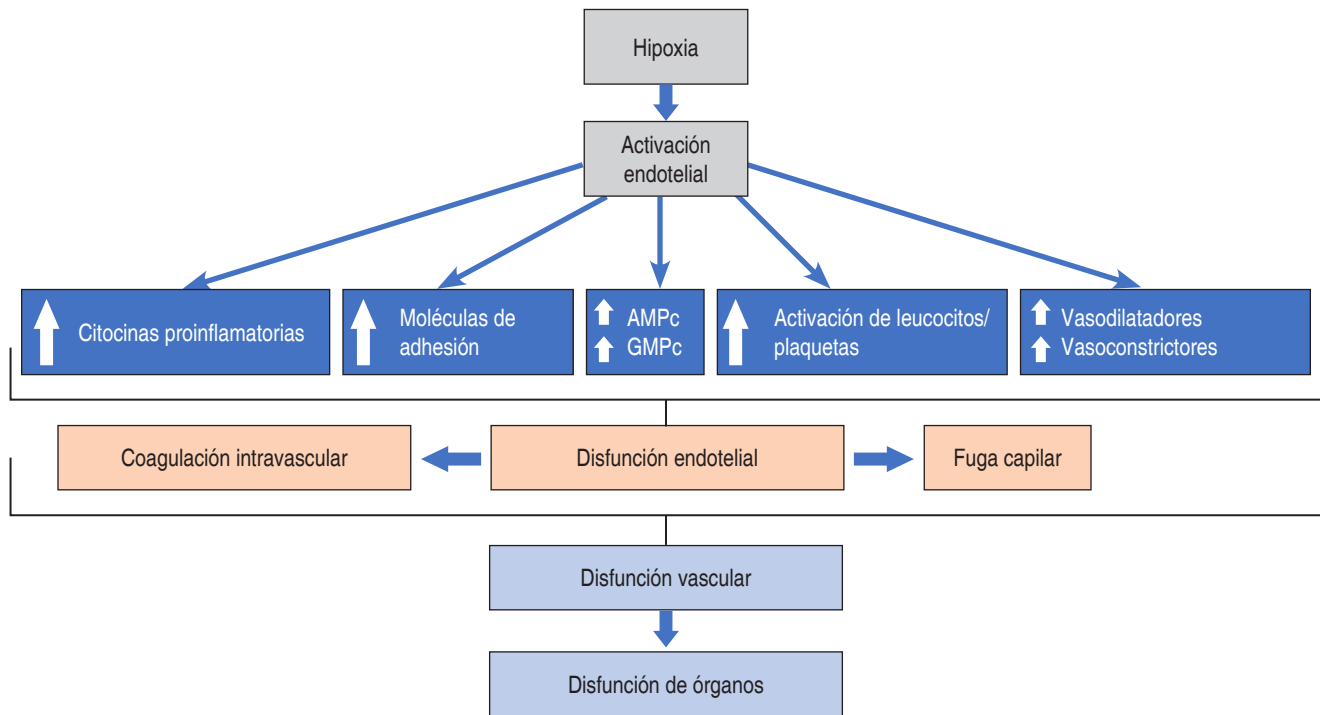


Figura 5: Cascada de activación endotelial activada por la hipoxia tisular que lleva a disfunción vascular, la cual finalmente produce la disfunción de órganos. AMPc = adenosín monofosfato cíclico. GMPc = guanosín monofosfato cíclico.

OPTIMIZACIÓN DE LA DO_2

En teoría, un aumento en la DO_2 se puede deber a un incremento de uno de los tres determinantes de éste, por ejemplo, aumento en el GC, en la concentración de hemoglobina y en la extracción de O_2 ($R_E O_2 = SaO_2 - SvO_2$). El manejo dirigido por la THDM en el perioperatorio para optimizar la DO_2 se propuso desde Schultz en 1985⁽⁴¹⁾ y más tarde, Shoemaker y colaboradores⁽¹⁰⁾ usaron un catéter en la arteria pulmonar para monitorizar el índice cardíaco y guiar las intervenciones con el objetivo de obtener valores supranormales durante la cirugía. Los hallazgos más importantes de estos estudios fueron que las complicaciones postoperatorias y el número de pacientes con complicaciones disminuyeron casi a 50% en los pacientes quirúrgicos de alto riesgo⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Los pacientes de alto riesgo tienen malos resultados debido a su incapacidad de lograr una DO_2 para llenar las demandas impuestas por la naturaleza de la respuesta quirúrgica durante el período perioperatorio.

PAPEL DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA FALLA DE ÓRGANOS

Las consecuencias de la hipoxia tisular son complicadas y de largo alcance⁽⁴⁷⁾. Éstas incluyen alteración de la función endotelial y la producción de una respuesta inflamatoria endotelial

llamada activación del endotelio⁽⁴⁸⁾. La activación del endotelio se produce por la hipoxia, la cual genera diversas respuestas que llevan a una cascada de eventos dañinos para diversas regiones vasculares. La activación endotelial aumenta la permeabilidad vascular debido a alteración en la función de barrera produciendo fuga capilar y edema tisular. Durante esta respuesta aumenta el tono vascular causando vasoconstricción, además de liberarse citocinas proinflamatorias como las interleucinas 1 y 8, el endotelio se convierte en procoagulante y más adhesivo para los leucocitos, lo que activa la cascada del complemento y produce inflamación adicional⁽⁴⁸⁾. El conjunto de estas respuestas lleva a la disfunción de órganos. La detección y la prevención de la hipoxia tisular es por lo tanto crucial para prevenir las complicaciones en el perioperatorio. La prevalencia de la falla de órganos varía entre 27 y 77%. La falla de órganos múltiples es un síndrome caracterizado por el desarrollo progresivo y potencialmente reversible de disfunción fisiológica en dos o más órganos o sistemas que son inducidos por una variedad de causas incluyendo la sepsis y estados de choque (Figura 5).

Las alteraciones de la hipoperfusión tisular están mediadas por factores inflamatorios humorales locales y sistémicos. La cirugía mayor se asocia a una respuesta inflamatoria sistémica significativa, lo cual causa también un aumento en la VO_2 . En el paciente sano se eleva la DO_2 mediante un incremento del GC y de la extracción de O_2 tisular. Sin embargo, si el

paciente presenta enfermedad cardiopulmonar se produce la disoxia tisular que en los casos de demanda metabólica aumentada puede producir disfunción celular y finalmente disfunción de órganos, falla y muerte. Se ha demostrado que las complicaciones después de la cirugía se asocian, además de los cambios en la relación DO_2/VO_2 , a cambios en sus subrogados como la $ScvO_2$ ⁽⁴⁹⁾.

EVIDENCIAS DE LA TERAPIA HEMODINÁMICA DIRIGIDA POR METAS

Existen considerables evidencias que demuestran el beneficio de aumentar la DO_2 en pacientes quirúrgicos de alto riesgo durante el período perioperatorio. Los objetivos terapéuticos se basaron en valores fisiológicos que se han observado en los sobrevivientes después de la cirugía⁽⁴⁹⁾. Estos objetivos relacionados con la perfusión tisular incluyen el índice cardíaco (IC), la DO_2 y la VO_2 . El uso de estas mediciones permitió que la mortalidad fuera sustancialmente reducida en comparación con los métodos estándares que usan parámetros como la FC, la presión arterial y la presión venosa central (parámetros estáticos). Esto ha originado el concepto de que los pacientes de alto riesgo pueden ser optimizados con la THDM. Se ha considerado que la THDM permite «supranormalizar» las variables de la DO_2 con parámetros multimodales e individualizados de monitoreo hemodinámico^(3,50). Donati y colaboradores⁽⁵¹⁾ efectuaron un estudio prospectivo en 135 pacientes quirúrgicos de alto riesgo

programados para cirugía abdominal mayor y encontraron un tiempo de estancia significativamente más corto en el hospital y menor número de casos de falla de órganos en pacientes aleatorizados que recibieron la THDM en el intraoperatorio. En estos pacientes la R_EO_2 se mantuvo $< 27\%$. El hallazgo de que la THDM aumenta la DO_2 en el perioperatorio se asocia con mejores resultados; en la actualidad se ha demostrado en diversos estudios de metaanálisis por Kern y Shoemaker⁽¹⁹⁾. Lo que queda claro es que la preoptimización antes y durante la cirugía⁽⁵²⁾ y la postoptimización en la terapia intensiva⁽⁵³⁾ con los protocolos de la THDM mejoran los resultados de los pacientes quirúrgicos de alto riesgo (Figura 6).

La THDM describe la aplicación del manejo hemodinámico con metas de objetivos específicos para mejorar el flujo sanguíneo global y la DO_2 a los tejidos. Diversas revisiones sistemáticas previas apoyan el concepto de que la THDM reduce las complicaciones postoperatorias después de la cirugía mayor⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, a pesar de todas estas evidencias, la THDM en el perioperatorio ha sido escasamente adoptada en la práctica clínica diaria. Esto puede deberse en parte al hecho de que el término «terapia dirigida por metas» no está bien definido y se usa para describir una amplia variedad de estrategias de tratamiento. Para lograr que la THDM sea ampliamente adoptada en la práctica clínica tiene que definirse de manera clara con base en las evidencias disponibles. Por esta razón se han sugerido las «5 Ts» de la THDM: Tipo de pacientes (selección de pacientes de alto riesgo), Tiempo de la intervención (iniciar temprano el tratamiento), Tipo de intervención (combinar líquidos, vasopresores e inotrópicos), Tipos de parámetros definidos (variables de flujo sanguíneo) y Tipo de valores (metas hemodinámicas personalizadas)⁽⁵⁵⁾.

IDENTIFICAR AL PACIENTE DE ALTO RIESGO

Esta fase es esencial en el diseño de la estrategia a seguir para evitar la dO_2 . Por otro lado, identificar al paciente de alto riesgo tiene implicaciones en el manejo en todo el período perioperatorio⁽⁵⁶⁾. Las cirugías de alto riesgo se definen como las que tienen una mortalidad $> 5\%$. Esto puede ser derivado de un procedimiento con una mortalidad total $> 5\%$ o un paciente con riesgo de mortalidad individual $> 5\%$. La definición de alto riesgo puede ser subjetiva y se ha usado una variedad de escalas. A continuación, se presentan criterios para identificar al paciente quirúrgico de alto riesgo:

1. Enfermedad cardíaca o respiratoria severa con limitación funcional.
2. Cirugías extensas.
3. Sangrado masivo agudo (> 2.5 litros).
4. Edad mayor de 70 años con limitación funcional moderada.
5. Septicemia (cultivos positivos o focos sépticos).
6. Insuficiencia respiratoria ($PaO_2 < 8$ kPa con $FiO_2 > 0.4$, $PaO_2: FiO_2 < 20$ kPa o ventilación > 48 horas).

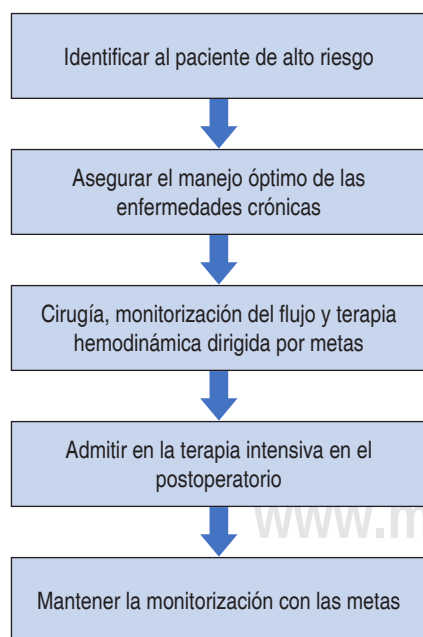


Figura 6: Algoritmo sugerido para implementar la terapia dirigida por metas. Modificada de: Lees N, Hamilton M, Rhodes A. Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. Crit Care. 2009;13:231.

7. Abdomen agudo (por ejemplo, pancreatitis, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal).
8. Insuficiencia renal aguda (urea > 20 mmol/L, creatinina > 260 µmol/L).
9. Cirugía para aneurisma de aorta abdominal.

EL CONCEPTO MULTIMODAL E INDIVIDUALIZADO DEL MANEJO HEMODINÁMICO

Una de las más importantes lecciones aprendidas de los ensayos clínicos recientes es que un solo parámetro no puede usarse como objetivo durante la reanimación. Además, los valores «normales» establecidos o rangos de ciertos parámetros no siempre pueden usarse para un paciente individual. En los pacientes que permanecen inestables a pesar de la reanimación, el manejo basado en la evaluación hemodinámica detallada es obligatorio para guiar un mejor tratamiento y evitar posibles peligros que la terapia innecesaria puede causar. Este concepto primero evalúa los componentes de la DO₂ (FC, volumen latido, hemoglobina, saturación, presión parcial de oxígeno). Aun si estos valores son normales, si son adecuados para un paciente individual en el momento de la valoración, esto debe depender de la respuesta del paciente^(56,57).

Desafortunadamente, todas estas mediciones requieren equipo y personal entrenado. Por lo tanto, no se pueden aplicar estas estrategias para todos los pacientes y usar los mismos parámetros.

CONCLUSIONES

El manejo perioperatorio de los pacientes quirúrgicos de alto riesgo es un proceso complicado. La inestabilidad hemodinámica puede originar hipoperfusión tisular, la cual tiene varias complicaciones principalmente debidas a la dO₂ a nivel celular. La dO₂ produce activación endotelial y la falla de órganos múltiples. Los resultados postoperatorios adversos son muy comunes y se relacionan con inadecuada entrega de O₂ a los tejidos por cualquier causa. Evitar la dO₂ en el perioperatorio tiene un papel crucial para mejorar los resultados de la cirugía en los pacientes de alto riesgo. Para este propósito, existen varias alternativas desde las más simples, la monitorización no-invasiva hasta la monitorización hemodinámica invasiva avanzada. La optimización de la DO₂ mejora los resultados, en especial en pacientes seriamente enfermos. Sin embargo, la indicación para este manejo, el momento de la monitorización y el tratamiento que va a usarse deben evaluarse cuidadosamente para prevenir complicaciones.

REFERENCIAS

1. Krogh A, Lindhard J. The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol.* 1913;47:112-136. doi: 10.1113/jphysiol.1913.sp001616.
2. Bearden SE, Moffatt RJV. VO₂ kinetics and the O₂ deficit in heavy exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88:1407-1412.
3. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988;16:1117-1120.
4. Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1991;19:231-243.
5. Siegel JH. Posttrauma oxygen debt and its metabolic consequences. In: Gullo A. *Anaesthesia, pain, intensive care and emergency medicine.* Berlin: Springer-Verlag; 1995. Vol. 10. pp. 225-236.
6. 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.
7. Vallet B, Tavernier B, Lund N. Assessment of tissue oxygenation in the critically ill. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:221-229.
8. August Krogh (1874-1949) the physiologist's physiologist. *JAMA.* 1967;199:496-497.
9. Hill AV, Long CNH, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid and the supply and utilization of oxygen. *Proc Roy Soc Series B. Parts I-VIII.* 1924. xcvi, 438; xcii, 84; xcvi, 155.
10. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988;94:1176-1186.
11. Vincent JL. The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med.* 1990;16:145-148.
12. Molnar Z, Szabo Z, Nemeth M. Multimodal individualized concept of hemodynamic monitoring. *Curr Opin Anesthesiol.* 2017;30:171-177.
13. Crowell JW, Smith EE. Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1964;206:313-316.
14. Conte B, L'hermite J, Ripart J, Lefrant JY. Perioperative optimization of oxygen delivery. *Transfusion Altern Transfus Med.* 2010;11:22-29.
15. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and posttraumatic shock. *Crit Care.* 2005;9:441-453.
16. Dueñas Castell C, Mendoza Franco R, Álvarez Gaviria M, et al. Perfusión tisular en el paciente crítico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo.* 2012;2:111-127.
17. Shibutani K, Komatsu, Kubal K, et al. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med.* 1983;11:640-643.
18. Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, et al. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1993;21:64-69.
19. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2002;30:1686-1692.
20. Walley K. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:514-520.
21. Carrillo-Esper R, Núñez-Bacarreza JJ, Carrillo-Córdova JR. Saturación venosa central: conceptos actuales. *Rev Mex Anest.* 2007;30:165-171.
22. Nebout S, Pirracchio R. Should we monitor ScVO(2) in critically ill patients? *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:370697.
23. Dellinger P, Okorie ON. Lactate: biomarker and potential therapeutic target. *Crit Care Clin.* 2011;27:299-326.
24. Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. *Crit Care Clin.* 2010;26:255-283.

25. Huckabee WE. Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. Exercise and formation of oxygen debt. *J Clin Invest.* 1958;37:255-263.
26. Hernández LA, López PHR, Etulain GJE, et al. Delta de dióxido de carbono para valorar perfusión tisular como predictor de mortalidad en choque séptico. *Med Crit.* 2011;25:66-70.
27. López PHR, Sandoval AJ, Salinas MC, Poblano MM, Sánchez CC, Aguirre SJ, et al. Tercer Lugar: Premio «Dr. Mario Shapiro» Delta arterial-venoso de la presión de CO₂ (Δ PCO₂) como indicador de reanimación y mortalidad en cuidados postquirúrgicos cardiovasculares. *Med Crit.* 2010;24:13-17.
28. Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation.* 1986;74:1071-1074.
29. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. *Circulation.* 1986;74:1071-1074.
30. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest.* 1992;101:509-515.
31. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31:818-822.
32. Weil MH. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med.* 1986;315:1616-1618.
33. Vallet B, Teboul JL, Cain S, et al. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89:1317-1321.
34. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
35. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;107:123-128.
36. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, et al. Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32:87-92.
37. Marechal X, Favory R, Joulin O, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29:572-576.
38. Croner RS, Hoerer E, Kulu Y, et al. Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia. *Crit Care.* 2006;10:R15.
39. Kanoore Edul VS, Ince C, Dubin A. What is microcirculatory shock? *Curr Opin Crit Care.* 2015;21:245-252.
40. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med.* 2006;34:403-408.
41. Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, et al. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma.* 1985;25:309-316.
42. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19:S8.
43. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index. *Crit Care.* 2015;19:330. doi: 10.1186/s13054-015-1057-8.
44. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004082.
45. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care.* 2010;14:R118.
46. Leiner T, Tanczos K, Molnar Z. Avoiding perioperative oxygen debt. *J Emerg Crit Care Med.* 2020;4:1-7.
47. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multicenter, prospective, randomized study. *Crit Care.* 2013;17:R191.
48. Karimova AK, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med.* 2001;27:19-31.
49. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care.* 2005;9:R694-R699.
50. Shoemaker WC, Appel PL, Bland R. Use of physiologic monitoring to predict outcome and to assist in clinical decisions in critically ill postoperative patients. *Am J Surg.* 1983;146:43-50.
51. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest.* 2007;132:1817-1824.
52. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy R, Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth.* 2008;11:27-34.
53. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.* 2005;9:R687-R693.
54. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg.* 2011;112:1392-1402.
55. Saugel B, Kouz K, Scheeren TWL. The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *Br J Anaesth.* 2019;123:103-107. doi: 10.1016/j.bja.2019.04.048.
56. Saugel B, Michard F, Scheeren TWL. Goal-directed therapy: hit early and personalized! *J Clin Monit Comput.* 2018;32:375e7.
57. Boyd O, Jackson N. Clinical review: How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Crit Care.* 2005;9:390-396.