

Editorial

Pour une correction efficace de l'anémie : le temps est venu de passer à l'évaluation de la tolérance à la déplétion érythrocytaire.

Sylvain Bélisle MD FRCPC,*
Philippe Van der Linden MD PhD,†
Jean-François Hardy MD FRCPC*

Non nova, sed nove.

Non pas des choses nouvelles, mais d'une manière nouvelle

Le transport d'oxygène depuis l'atmosphère jusqu'à la cellule résulte de deux mécanismes de convection et de deux processus de diffusion. La différence des pressions partielles en oxygène (O_2) générée au cours de son cheminement dans l'organisme est le moteur qui en maintient l'accessibilité cellulaire. La capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire et l'hémoglobine (Hb) constituent les deux réservoirs principaux qui alimentent ce moteur. Afin que cette réserve soit disponible, l'Hb doit non seulement transporter l'oxygène mais aussi, et surtout, avoir la capacité de le libérer lorsque soumise aux conditions régnant dans le réseau capillaire.

À strictement parler, l'anémie est la diminution de la quantité totale d'hémoglobine (Hb) fonctionnelle circulante. L'anémie se définit à partir d'une valeur seuil de concentration de l'Hb du sang périphérique. Le clinicien doit considérer les limitations et imprécisions d'un diagnostic basé sur une telle mesure, puisque s'il est indiqué de transfuser un patient anémique (quantité), la transfusion est inappropriée à corriger un état dilutionnel (concentration). La détermination de la concentration d'Hb est donc fortement influencée par les variations éventuelles du volume plasmatique (anémie factice par hémodilution ou, au contraire, maintien initial de sa valeur lors de l'hémorragie aigüe) et sous-estime la concentration capillaire en hémoglobine.¹ Plus fondamentalement, cette mesure n'apprécie en rien la tolérance fonctionnelle de l'individu à son état anémique.

From the Department of Anaesthesia, *Montréal Heart Institute, Montréal, Canada and †Erasmé University Hospital,

Au cours de l'anémie, deux mécanismes majeurs permettent le maintien d'un apport adéquat en oxygène au niveau tissulaire: l'accroissement du débit cardiaque et une allocation mieux adaptée du flux sanguin microcirculatoire.² Ce dernier mécanisme tente de réaliser le couplage optimal, spatial et temporel, entre la demande en oxygène tissulaire et son apport. Ce couplage est évalué par le ratio d'extraction en oxygène (REO_2), essentiellement le rapport entre l'oxygène consommé ($\dot{V}O_2$) et l'oxygène rendu disponible par le système cardiopulmonaire (DO_2). Ces deux mécanismes d'adaptation seront sollicités en proportion respective de leurs réserves disponibles³ afin de compenser une baisse de la DO_2 ou de rencontrer une hausse de la demande en oxygène (Figure).

La dysoxie tissulaire s'installe lorsque la compensation est insuffisante pour rencontrer la demande en O_2 , rendant la $\dot{V}O_2$ dépendante de la DO_2 . Cet état est l'ultime limite de l'adaptation à une baisse de DO_2 , entraînant un ralentissement des fonctions non immédiatement vitales ou « hibernation »; telles que la locomotion (fatigue musculaire), la digestion (stase) ou les fonctions cognitives (stupeur). Cet équilibre précaire ne peut être toléré que quelques minutes ou heures selon les organes, avant d'induire une dysfonction permanente. Sans support, la mort survient habituellement suite à la fatigue de la musculature respiratoire.

Sous anesthésie générale ou dans un cadre de soins intensifs, les manifestations précoces de la dysoxie cellulaire (musculo-cutanées, splanchniques ou cognitives) deviennent difficiles d'appréciation de par le peu de sollicitation de ces organes, du fait d'un support actif de la respiration (ventilation mécanique), ou se trouvent masquées par nos interventions (sédation). Dans ce contexte, les premières manifestations cliniques d'une rela-

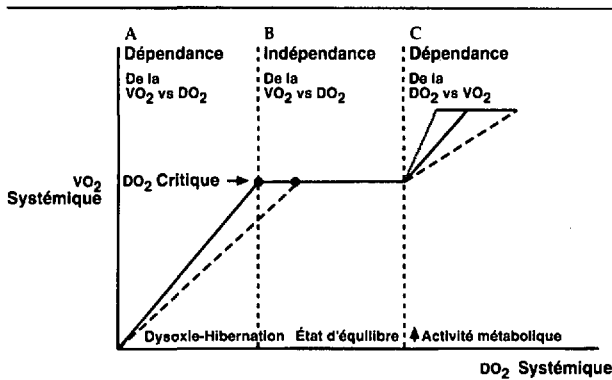


FIGURE Relation $\dot{V}O_2/DO_2$: Lorsque l'activité métabolique est stable, la $\dot{V}O_2$ est maintenue malgré une baisse de la DO_2 grâce à l'augmentation du REO_2 (zone B). Si la baisse de la DO_2 s'accroît, le REO_2 n'est plus en mesure de compenser, certaines fonctions entrent en « hibernation », le point critique est franchi et la $\dot{V}O_2$ devient pathologiquement dépendante de la livraison en oxygène; la dysoxie tissulaire s'installe (zone A). Si le REO_2 ne peut être pleinement recruté, en présence d'une bactériémie, d'une réaction inflammatoire ou d'agents anesthésiques à hautes doses par exemple, l'état de dépendance de la $\dot{V}O_2$ apparaît plus précocement lors d'une chute de DO_2 (zone A, portion ---). Afin de faire face à une demande accrue en O_2 , le débit cardiaque (DC) et le REO_2 sont recrutés en proportion de leurs réserves respectives (— DC = REO_2 , --- DC > REO_2 , DC < REO_2); la DO_2 devient physiologiquement dépendante de la $\dot{V}O_2$ (zone C).

tion $\dot{V}O_2/DO_2$ dépendante touchent plutôt des fonctions vitales (les systèmes cardiovasculaire et pulmonaire) et créent l'état de choc.

Un défi pour le clinicien est d'identifier si l'état de dépendance résulte d'une chute de la DO_2 , entraînant une phase de dépendance pathologique de la $\dot{V}O_2$ sur la DO_2 ou de l'accroissement de la demande en oxygène (phase de dépendance adaptée de la DO_2 sur la $\dot{V}O_2$); puisque ces conditions co-existent fréquemment en clinique. Un des devoirs de l'anesthésiste est donc d'anticiper et de prévenir le passage en phase de dépendance pathologique puisque, une fois installée, le facteur temps devient critique à son rétablissement. Dans ce cadre, tenter de définir le niveau minimal sécuritaire d'hémoglobine demeure illusoire compte tenu des variations individuelles, circonstancielles et temporelles des mécanismes de compensation et de la demande en O_2 des organes cibles.

Dans ce numéro du Journal Canadien d'Anesthésie, Standl *et al.*⁴ ont comparé l'efficacité de trois modalités transfusionnelles lors d'une relation $\dot{V}O_2/DO_2$ indépendante, correspondant donc à la zone B de la Figure. L'efficacité de la correction de l'anémie, dans ce modèle canin d'hémodilution profonde, était définie par la restauration de l'oxygénation tissulaire du muscle squelettique. L'hémoglobine était administrée sous

forme de concentrés érythrocytaires frais ou préservés depuis trois semaines et, pour le troisième groupe, grâce à une solution d'hémoglobine bovine polymérisée. Ils ont observé, dans les conditions de leur étude, que l'hémoglobine bovine polymérisée corrige plus efficacement la PO_2 tissulaire du muscle strié que les concentrés érythrocytaires. Cette observation suggère que la solution d'hémoglobine employée a non seulement amélioré la convection de l'oxygène mais aussi sa diffusion. Ce type d'investigation est essentiel à la réévaluation critique de notre traitement de l'anémie. Cependant, les études futures devront également inclure des organes autres que le muscle et permettre non-seulement la comparaison des interventions transfusionnelles entre elles, mais aussi avec les manipulations de la fonction cardiopulmonaire.

Dans cette étude,⁴ la réponse des mécanismes compensateurs de l'anémie a également été différente selon le traitement administré. La réplétion en globules rouges a permis une diminution du débit cardiaque et du REO_2 , tout en maintenant la $\dot{V}O_2$ inchangée. Ce résultat correspond à l'effet attendu d'un acte transfusionnel bénéfique. L'administration d'hémoglobine bovine polymérisée a également entraîné une diminution du débit cardiaque mais, contrairement à la transfusion érythrocytaire, une augmentation du REO_2 a été observée en association à une élévation de la $\dot{V}O_2$. Cette augmentation du REO_2 pourrait refléter, comme le suggèrent les auteurs, une meilleure accessibilité tissulaire à l'oxygène. Ainsi, l'accroissement du REO_2 pourrait être liée soit à un meilleur largage de l'hémoglobine bovine (de par sa P50 plus élevée ou par l'absence de membrane cellulaire) ou soit à une hémorhéologie microcirculatoire mieux adaptée (réduction de la viscosité).

Par contre, l'élévation de la $\dot{V}O_2$ observée avec l'administration d'hémoglobine bovine s'explique mal. Nous croyons qu'elle pourrait, entre autres hypothèses, refléter l'allègement du niveau anesthésique suite à la dilution des agents intraveineux. L'augmentation du REO_2 , dans ce contexte, pourrait simplement refléter l'adaptation de l'organisme à l'accélération de la demande en oxygène observée à ce moment. Dans cette hypothèse, il est préoccupant d'observer la non-mobilisation, sinon la baisse, du débit cardiaque. S'agirait-il d'une manifestation de toxicité cardiovasculaire de la solution étudiée? L'utilisation d'un modèle d'anémie aboutissant à une dépendance de la $\dot{V}O_2$ par rapport à la DO_2 permettrait de mieux juger de l'efficacité réelle des solutions d'hémoglobine par rapport aux concentrés érythrocytaires en terme de restauration de la consommation d'oxygène tissulaire.

La question est d'importance surtout si l'on envisage la place des substituts érythrocytaires dans l'algorithme

transfusionnel.⁵ Assumant une efficacité au moins comparable à celle des globules rouges allogéniques pour un prix équivalent et un moindre risque, il est possible d'envisager l'utilisation clinique des solutions d'hémoglobine comme pont physiologique à la transfusion. Ces solutions permettraient un abaissement temporaire de la gâchette transfusionnelle lors d'anémie sévère, qu'il s'agisse d'hémodilution intentionnelle ou de la non-disponibilité temporaire de produits sanguins allogéniques. Malgré tout, de par leur durée d'action circulatoire, les produits sanguins autologues ou allogéniques demeurent, pour l'instant, le premier choix thérapeutique lorsque l'indication transfusionnelle est posée.

Malgré ces limitations, les propriétés hémo-rhéologiques des solutions d'hémoglobine(s) laissent présager d'autres champs d'application potentiels, comme la prévention de l'ischémie tissulaire lors de dilatations coronariennes,⁶ lors de crises vaso-occlusives associées à l'anémie falciforme,⁷ ou encore lors d'administration de radio- ou chimiothérapie contre certaines lésions tumorales solides.⁵

Même si elles ne sont d'application immédiate chez l'humain, les investigations comme celle de Standl *et al.*⁴ ont un impact sur la prise en charge de nos patients. Elles confirment la nécessité de réorienter notre attention de la simple qualification de l'anémie (par la mesure de la concentration de l'Hb) vers une approche individualisée axée sur le monitoring. L'indication de la transfusion doit se baser sur l'évaluation de la tolérance de l'état anémique⁸ et de l'efficacité du traitement administré (correction de la DO_2 et de la $\dot{V}O_2$ via un support cardiopulmonaire et/ou transfusionnel).

L'importance de recourir au monitoring de l'acte transfusionnel est bien illustrée par l'expérience acquise en soins intensifs. Une majoration de la $\dot{V}O_2$ résultant d'une transfusion érythrocytaire n'est observée que chez certains patients.⁹⁻¹¹ Il est impossible, pour l'instant, de départager prospectivement les répondeurs des non-répondeurs. Il devient donc essentiel que le clinicien évalue les mécanismes de compensation (le débit cardiaque et l'extraction en oxygène) ainsi que les indices systémiques et organiques (hyperlactatémie et dysfonction organique) de dysoxie tissulaire. Il faut aussi mentionner que les traitements administrés dans le but de rééquilibrer la balance $\dot{V}O_2/DO_2$ peuvent influencer négativement plusieurs aspects de la réponse physiologique à l'anémie. Par exemple, la transfusion elle-même peut réduire la DO_2 ¹² par la diminution du débit cardiaque alors que l'anémie réduit elle aussi la DO_2 mais améliore le REO_2 .¹³ Les agents sédatifs ou anesthésiques sont en mesure de minimiser la demande en oxygène, mais limitent aussi la mobilisation maximale du débit cardiaque et du REO_2 .¹⁴

Donc, lors du traitement de l'anémie, comment juger de l'efficacité de l'approche transfusionnelle? En présence d'une relation $\dot{V}O_2/DO_2$ indépendante (absence d'un état de choc), un traitement efficace résultera en une diminution du débit cardiaque et/ou du REO_2 . La transfusion permettra alors d'accroître la réserve physiologique disponible en cas d'amputation supplémentaire de la DO_2 , ou de faire face à une augmentation de la demande en O_2 tissulaire (décharge adrénergique, réveil, réchauffement, kinésothérapie respiratoire...). Si la relation $\dot{V}O_2/DO_2$ est dépendante ou le devient, la réplétion érythrocytaire, si bénéfique, s'accompagnera d'une majoration de la $\dot{V}O_2$ secondaire à l'accroissement de la DO_2 .

L'arsenal thérapeutique disponible en clinique permet de corriger la DO_2 tout aussi bien par un support cardiovasculaire et pulmonaire accru que par l'emploi de solutions pouvant véhiculer l'oxygène. L'état actuel de nos connaissances ne permet pas de conclure à la supériorité de l'une ou l'autre de ces approches.

Correction of anaemia: the time has come to evaluate tolerance for red cell depletion

The movement of oxygen from the atmosphere to the cell results from two processes of convection and two of diffusion. The PO_2 gradient from inspired gas to tissues, is the motor that allows access to the cells. The functional residual capacity of the lungs and the haemoglobin concentration (Hb) are the two principal reservoirs that feed this motor. In order that the reserve is available, Hb must not only transport oxygen but also, and above all, must have the capacity to liberate oxygen under the conditions prevailing in the capillary bed.

Strictly speaking, anaemia is a decrease in the quantity of total, functional, circulating Hb. Anaemia is defined from a single measurement of the concentration of Hb in the peripheral blood. The clinician must consider the limitations and imprecision of a diagnosis based on such a measurement, since if it is indicated to transfuse an anaemic (quantity) patient, transfusion would be inappropriate to correct a dilutional (concentration)

tration) state. Haemoglobin determination is strongly influenced by possible variations in plasma volume (facitious anaemia from haemodilution or, on the contrary, initial preservation of the value from acute haemorrhage) and under-estimation of the capillary Hb.¹ More basically, measurement of Hb does not recognise the functional tolerance of the individual to the level of anaemia.

During the course of anaemia, two major mechanisms allow the maintenance of an adequate supply of O₂ at the tissue level: increase of cardiac output and improved distribution of blood within the microcirculation.² The last mechanism attempts to achieve optimal coupling, both spatial and temporal, between the demand for oxygen in the tissues and its carriage. The coupling is estimated by the oxygen extraction ratio (ERO₂), that is the balance between oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and the oxygen delivered (DO₂). These two adaptive mechanisms are utilised according to their respective availability³ to compensate for a decrease in DO₂ or to match an increase in oxygen demand (Figure).

Tissue dysoxia occurs when compensation is insufficient to meet the demand for O₂, making $\dot{V}O_2$ dependent upon DO₂. This is the ultimate limit of adaptation to a decreased DO₂, and leads to slowing down of non-essential functions or "hibernation" such as locomotion (muscular fatigue), gastrointestinal (stasis) or cognitive function (stupor). This precarious equilibration can be tolerated for only a few minutes or hours according to the organ concerned, before leading to permanent dysfunction. Without support, death usually follows fatigue of the respiratory musculature.

Under general anaesthesia or in the ICU, the early signs of cellular dysoxia (muscular, splanchnic or cerebral) are difficult to detect because of the diminished organ response by the use of active respiratory support (mechanical ventilation), or because their function is masked by our interventions (sedation). In this context, the first clinical sign of $\dot{V}O_2/DO_2$ dependency affects all vital functions (cardiovascular and respiratory) and results in a state of shock.

One challenge for the clinician is to determine if the dependant state results from a decrease in DO₂, leading to a phase of pathological dependance of $\dot{V}O_2$ on DO₂ or from an increase in oxygen demand (dependant phase adapted to DO₂ on $\dot{V}O_2$); since, clinically, the conditions frequently co-exist. One of the responsibilities of the anaesthetist is to anticipate and to prevent development of a pathological dependant phase since, once established, time becomes critical in its correction. In this environment, attempts to define the minimal safe Hb concentration becomes an illusion on account of individual variation, circumstances and timing of the com-

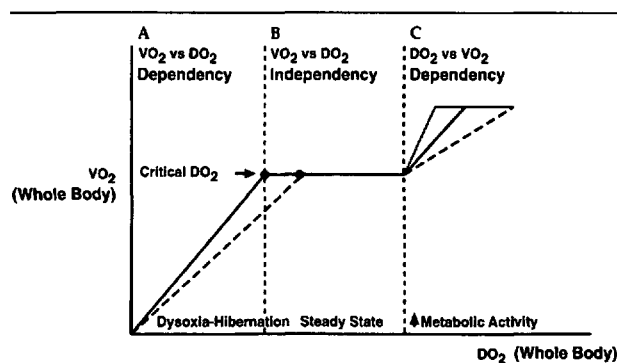


FIGURE Relation of $\dot{V}O_2/DO_2$: When metabolic activity is stable, $\dot{V}O_2$ is maintained despite a decrease in DO₂ due to augmentation of ERO₂ (zone B). If the decrease in DO₂ is marked, the ERO₂ is no longer a measure of compensation, as certain functions "hibernate". When the critical point is reached, $\dot{V}O_2$ becomes pathologically dependent on the delivery of oxygen and tissue anoxia ensues (zone A). If the ERO₂ cannot be recruited, in the presence of bacteraemia or an inflammatory reaction or with high doses of anaesthetic agents, dependence of $\dot{V}O_2$ appears more rapidly when DO₂ decreases (zone A, portion ---). In order to meet the demand for O₂, cardiac output (CO) and ERO₂ are recruited in proportion to their respective reserve (— DC = ERO₂, --- DC > ERO₂, DC < ERO₂); DO₂ becomes physiologically dependent upon $\dot{V}O_2$ (zone C).

pensatory mechanisms and of the oxygen demand of the target organs.

In this issue of the *Canadian Journal of Anaesthesia*, Standl *et al.*⁴ compared the effectiveness of three transfusion modalities at the time of $\dot{V}O_2/DO_2$ independency, (corresponding to zone B in the Figure). The effectiveness of correction of anaemia, in a canine model of profound haemodilution, was defined by the restoration of tissues oxygenation of skeletal muscle. Haemoglobin was administered as fresh or three-week-old preserved, concentrated erythrocytes and, in a third group, using a solution of polymerised bovine haemoglobin. They observed, under the conditions of their study, that polymerised bovine haemoglobin corrected tissue PO₂ of striated muscle more effectively than did the concentrated erythrocytes. This observation suggests that the bovine haemoglobin solution not only improved oxygen transport but also its delivery. This type of investigation is essential for the critical evaluation of our treatment of anaemia. However, future studies should include other organs than muscle and allow not only comparison of transfusion therapies but also of manipulations of cardio-respiratory function.

In this study, the response of compensating mechanisms to the anaemia was also different according to the treatment given. Replacement of red cells allowed reduction in cardiac output and in ERO₂ without change of $\dot{V}O_2$. This corresponds to the expected effect of a

beneficial transfusion. Administration of polymerised bovine haemoglobin was also associated with a reduction in cardiac output but, contrary to red cell transfusion, an increase in ERO_2 was observed in association with an increase in $\dot{V}O_2$. This increase in ERO_2 may reflect, as suggested by authors, a greater tissue accessibility for oxygen. Thus, the increase in ERO_2 may be linked with greater O_2 transfer from bovine haemoglobin (either because of an elevated P50 or absence of a cell membrane) or with a rheologically better adapted microcirculation (reduced viscosity).

On the contrary, the increase of $\dot{V}O_2$ observed with the administration of bovine haemoglobin is poorly explained. We believe that it may, among other suggestions, reflect lightening of the level of anaesthesia following dilution of intravenous anaesthetic agents. The increase of ERO_2 , in this context, simply reflects adaptation of the organism to an accelerated demand for oxygen at this time. In this hypothesis, it is disturbing to observe the absence of change, other than a decrease, in cardiac output. Is this, perhaps, a manifestation of cardiovascular toxicity of the study solution? The use of an anaemic model resulting from dependence of $\dot{V}O_2$ on DO_2 would allow a better assessment of haemoglobin solutions vs red cell concentrates in terms of restoration of tissue oxygen consumption.

The question is of particular importance in determining the place of red cell substitutes in the transfusion algorithm.⁵ Assuming an effectiveness at least comparable with that of allogenic red cells for an equivalent price and less risk, it is possible to envisage the clinical use of haemoglobin solutions as a physiological bridge for transfusion. These solutions allow temporary lightening of the transfusion trigger in the presence of severe anaemia, intentional haemodilution or temporary unavailability of allogenic blood products. Despite everything, for their circulatory duration of action, autologous or allogenic blood products remain, for the time being, first choice therapies when transfusion is indicated.

Despite these limitations, the rheological properties of haemoglobin(s) allow other applications to be pursued, such as the prevention of tissue ischaemia at the time of coronary dilatation,⁶ vascular occlusive sickle cell crises,⁷ or during radio- or chemotherapy for certain solid tumours.⁵

Even if they are not applicable immediately in humans, the investigations such as those of Standl *et al.*⁴ have an impact on the patient management. They confirm the need to reorient our attention from the simple definition of anaemia (measurement of Hb) towards an individual approach based on monitoring. The indications for transfusion should be based on an evaluation of

the tolerance for the anaemic state⁸ and on the effectiveness of treatment (correction of DO_2 and $\dot{V}O_2$ by cardiopulmonary support and/or transfusion).

The importance of relying upon monitoring in the act of transfusion is well illustrated by experience acquired in ICU. The increase in the $\dot{V}O_2$ resulting from red cell transfusion is only observed in some patients.⁹⁻¹¹ It is impossible, at the present time, to identify prospectively responders and non-responders. It then becomes essential for the clinician to evaluate the compensatory mechanisms (cardiac output and O_2 extraction) as well as the signs and symptoms (increased lactic acid, organ dysfunction) of tissue dysoxia. It should be mentioned that treatment given with the aim of restoring the $\dot{V}O_2/DO_2$ balance can negatively affect many of the physiological responses to anaemia. For example, transfusion itself may decrease DO_2 ¹² by reducing cardiac output while anaemia also reduces DO_2 but improves ERO_2 .¹³ Sedative drugs or anaesthetics minimise oxygen demand but also limit maximal response of the cardiac output and of ERO_2 .¹⁴

In the treatment of anaemia, how can one assess the effectiveness of the approach to transfusion? In the presence of an independent relationship between $\dot{V}O_2/DO_2$ (absence of shock), effective treatment will result in a decrease of cardiac output and/or of ERO_2 . Transfusion will allow increase of the physiological reserve available in severe additional reduction in DO_2 , or in the face of increased tissue O_2 demand (sympathetic stimulation, awakening, rewarming, respiratory physiotherapy...). If the $\dot{V}O_2/DO_2$ relationship is *dependent* or becomes so, red cell replacement, if beneficial, will be accompanied by improved $\dot{V}O_2$ secondary to increase of DO_2 .

The available therapeutic arsenal allows correction of DO_2 as well as cardiorespiratory support that follows the use of oxygen-carrying solutions. The state of our knowledge does not allow us to claim superiority for one or other of these approaches.

References

- 1 Mirhashemi S, Messmer K, Arfors K-E, Intaglietta M. Microcirculatory effects of normovolemic hemodilution in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987; 6: 359-69.
- 2 Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; 13: 223-9.
- 3 Weissman C, Kemper M, Harding J. Response of critically ill patients to increased oxygen demand: hemodynamic subsets. *Crit Care Med* 1994; 22: 1809-16.
- 4 Standl T, Horn P, Wilhelm S, *et al.* Bovine haemoglobin is more potent than autologous red blood cells in restoring muscular tissue oxygenation after profound isovolaemic haemodilution in dogs. *Can J Anaesth* 1996; 43: 714-23.
- 5 Dietz NM, Joyner MJ, Warner MA. Blood substitutes: flu-

- ids, drugs, or miracle solutions? *Anesth Analg* 1996; 82: 390–405.
- 6 *McKenzie JE, Cost EA, Scandling DM, Savage RW.* Effects of diasprin cross-linked hemoglobin (DCLHb) on cardiac function and ECG in the swine. *Biomaterials, Artificial Cells, & Immobilization Biotechnology* 1992; 20: 683–7.
 - 7 *Feola M, Simoni J, Angelillo R, et al.* Clinical trial of a hemoglobin based blood substitute in patients with sickle cell anemia. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 379–86.
 - 8 *Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, Sturm P, Martin G, Bünger R.* Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 80: 219–25.
 - 9 *Steffes CP, Bender JS, Levison MA.* Blood transfusion and oxygen consumption in surgical sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 512–7.
 - 10 *Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD.* Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 940–4.
 - 11 *Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D.* Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21: 1312–8.
 - 12 *Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al.* Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982; 22: 741–6.
 - 13 *Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent J-L.* Influence of hematocrit on tissue O₂ extraction capabilities during acute hemorrhage. *Am J Physiol* 1993 ; 264 : H1942–7.
 - 14 *Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent J-L.* Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991; 71: 83–93.